Aus dem Institut für Wasser-, Boden- und
Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes Berlin
Direktor: Prof. Dr. G. von Nieding

STRESSWIRKUNGEN VON LÄRM IN KOMBINATION MIT MAGNESIUMMANGEL, COFFEIN UND NIKOTIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Herbert Nawroth
aus Münster

Berlin 1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0043

Aus dem Institut für Wasser-, Boden- und
Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes Berlin
Direktor: Prof. Dr. G. von Nieding

STRESSWIRKUNGEN VON LÄRM IN KOMBINATION MIT MAGNESIUMMANGEL, COFFEIN UND NIKOTIN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Herbert Nawroth
aus Münster

Berlin 1984

Referent: Prof. Dr. T. Günther

Korreferent: Prof. Dr. G. Koch

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. September 1985

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA 5

I. Magnesium und Magnesiummangel 6
II. Lärmstreß 15
III. Kombination von Stressoren 19
IV. Magnesium als Schutzfaktor 25

B. MATERIAL UND METHODEN 28

C. ERGEBNISSE 34

I. Streßwirkung von Lärm 34
1. Pegelabhängigkeit der Lärmwirkung 34
1.1. Hydroxyprolin im Rattenherzen bei zunehmendem Alter 34
1.2. Hydroxyprolin nach einer Schwangerschaft bei magnesiumarmer Ernährung 36
1.3. Hydroxyprolin bei unterschiedlicher Belastung mit Lärm 41
1.4. Relative Gewichtsveränderung bei unterschiedlicher Belastung mit Lärm 42
2. Auswirkungen unterschiedlicher Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse 43
2.1. Relative Zunahme an cAMP 44
2.2. Relative Gewichtsveränderungen und Endgewichte 45

II. Kombinationswirkungen von Lärmstreß mit Magnesiummangel, Coffein und Nikotin 47
1. Streßwirkung von Nikotin 47
1.1. Relative Zunahme an cAMP 47
1.2. Relative Gewichtsveränderungen und Endgewichte 48

Seite

2. Streßwirkung von Coffein 49

2.1. Hydroxyprolin bei Belastung mit Lärm, Magnesiummangel und Coffein 49

2.2. Gewichtsentwicklung bei Zusatz kleiner Mengen von Coffein 51

3. Magnesiumsubstitution im Trinkwasser 52

3.1. Relative Zunahme an cAMP gegenüber der Vergleichsgruppe 53

3.2. Vergleich der Gewichte am Versuchsende 53

III. Streßbedingte Änderung von Magnesiumkonzentrationen in verschiedenen Organen 55

1. Mg^{++} im Serum bei unterschiedlicher Blutgewinnung 55

2. Mg^{++} in Trockenherz, Muskel und Knochen 57

IV. Ortsabhängigkeit streßbedingter Veränderungen im Hundeherzen 59

1. Verteilung von Magnesium, Kalzium und Hydroxyprolin 59

2. Elektronenmikroskopische Ergebnisse 62

D. DISKUSSION 68

E. ZUSAMMENFASSUNG 82

F. LITERATURVERZEICHNIS 85

A. Einführung in das Thema

Im letzten halben Jahrhundert wurde eine steigende Tendenz zu plötzlichem Tod durch ischämische Herzerkrankungen offenbar.

An hauptsächlichen Risikofaktoren für Atherosklerose und Herzinfarkt wurden bisher fettreiche Ernährung, Zuckerkrankheit, Rauchen, Bluthochdruck und Bewegungsarmut erkannt, die besonders in den sogenannten Zivilisationsgesellschaften anzutreffen sind. Als weitere wichtige Risikofaktoren sind verschiedene Formen von Streß zu beachten.

Diese betreffend liegen über die Auswirkungen von starkem Magnesiummangel einerseits sowie von starker und extremer Lärmbelastung andererseits zahlreiche Forschungsergebnisse vor. In der Umwelt treten die Belastungen für den Menschen jedoch gewöhnlich nicht getrennt auf, so daß vom Gesichtspunkt der Umweltforschung das gemeinsame Auftreten von Belastungsfaktoren - wie zum Beispiel die Kombination einer relativ schwachen Lärmbelastung mit magnesiumarmer Ernährung - von Interesse ist.

Die Gesamtheit der Belastungen stellt erst das gesamte Gesundheitsrisiko dar. Dabei ist vor allem das Augenmerk auf die Kombination von unterkritischen Einzelbelastungen zu richten, denn diese sind in der Umwelt besonders häufig anzutreffen. Für sich allein sind sie noch ohne schädliche Auswirkungen auf ein untersuchtes Organ, während die Kombinationsbelastung signifikante Schäden zur Folge haben kann.

In der vorliegenden Arbeit werden pathogene Reaktionen infolge verschiedener Kombinationsbelastungen nachgewiesen. Im Speziellen wird der Frage streßbedingter Funktionsstörungen in bestimmten Organen und deren örtlicher Zuordnung im Herzen sowie der möglichen Funktion des Magnesiums als Schutzfaktor gegen streßbedingte Veränderungen nachgegangen.

I. Magnesium und Magnesiummangel

Obwohl Magnesium intrazellulär das zweithäufigste Ion nach Kalium ist, wurde im Bereich der Humanmedizin diesem Kation in vergangener Zeit nur eine untergeordnete Bedeutung beigemessen.

Der menschliche Körper enthält rund 27 g Magnesium. Von diesem Gesamtbestand sind ungefähr 65 % im Skelettsystem lokalisiert. Zwischen den Magnesiumkonzentrationen im Plasma und im Skelettsystem besteht ein Gleichgewicht. Wenn die Konzentration im Plasma abfällt, kann Magnesium aus dem Knochen nachgeliefert werden. Ein Teil des Magnesiums im Skelettsystem hat also die Funktion einer Reserve, die bei Magnesiummangel für den Bedarf der weichen Organe rasch wieder mobilisiert werden kann. Die Magnesiumkonzentrationen im Plasma und im Skelett fallen bei Magnesiummangel ganz rapide ab und können bei extremem Mangel bis auf 20 bis 30 % der Normalkonzentration im Knochen sinken, während die Konzentrationen in den weichen Organen sich viel weniger ändern (HEATON, 1971; SEELIG, 1980). Der im Knochen festliegende Anteil an Magnesium nimmt im Verhältnis zum mobilisierbaren mit steigendem Alter zu, d.h. bei jungen Tieren ist die mobilisierbare Reserve größer als

bei alten. Auch findet der Austausch von Magnesium zwischen Knochen und Serum bei jungen Tieren schneller statt als bei alten (AIKAWA, 1971).

Die biochemischen Wirkungen des Magnesiums erstrecken sich auf Membranen, Nukleinsäuren und Ribosomen, Enzyme und Substrate. Für die Umwandlung von Adenosintriphosphat in Adenosin-3',5'-monophosphat - diese Umwandlung wird in vielen Geweben durch das Katecholamin Adrenalin gefördert - benötigt das zyklisierende Ferment (Adenylzyklase) Magnesium. Von diesem zyklischen Adenosinmonophosphat hängt die Bildung einer aktiven Phosphorylase ab, die ihrerseits für die Glykogenolyse notwendig ist. (Analoge Reaktionen liegen bei der Lipolyse zugrunde.) Für jede intrazelluläre Energieproduktion ist Magnesium unerläßlich, da die ATP-Spaltung nur in seiner Anwesenheit möglich ist. Magnesiumionen fungieren als Aktivatoren fast aller phosphatübertragenden Enzyme, womit das Magnesium praktisch an allen Stoffwechselfunktionen beteiligt ist (GÜNTHER, 1974; NITSCHE, 1976).

Die indirekten Wirkungen des Magnesiums sind damit zu erklären, daß das Magnesium eng mit den Erregungs- und Sekretionsvorgängen verknüpft ist, da das Magnesium an der Speicherung der Katecholamine im Nebennierenmark und der Freisetzung von Adrenalin beteiligt ist. Außerdem ist das Magnesium mitverantwortlich für den Auf- und Abbau von Azetylcholin. Ein Überschuß an Magnesium hemmt die Freisetzung von Azetylcholin und damit

die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte. Umgekehrt bewirkt Magnesiummangel eine neuromuskuläre Übererregbarkeit, die bis zu schweren tonisch-klonischen Krampfanfällen führen kann (HOLTMEIER, 1976).

Für die Regulation des Magnesiumhaushaltes sind hormonale Faktoren von Bedeutung. So lassen sich bei Erkrankungen der Schilddrüse, der Nebenschilddrüsen und der Nebennieren deutliche Abweichungen im Magnesiumhaushalt beobachten. Dabei zeigen intra- und extrazelluläre Magnesiumkonzentration ein jeweils gleichsinniges Verhalten (ZUMKLEY und LOSSE, 1971). Die Verteilung von Magnesium zwischen intra- und extrazellulärem Raum kann durch Parathormon und die Nebennierenrindenhormone beeinflußt werden, wobei allerdings über die Wirkungsweise noch keine Klarheit besteht (GÜNTHER, 1974). Dem Parathormon kommt auch insofern eine wichtige Bedeutung zu, als mehrere Untersuchungen dafür sprechen, daß es die Mobilisierung von Magnesium aus dem Skelett fördert. Gesichert ist, daß die Parathormonaktivität durch Hypermagnesiämie gehemmt wird, daß Magnesiummangel sie stimuliert (HEATON, 1971).

Als essentieller Nährstoff für Ratten wird Magnesium seit 1932 angesehen, als KRUSE, ORENT und McCOLLUM ein akutes Magnesiummangelsyndrom bei Ratten hervorriefen. Als normale Zufuhr werden bei Ratten 520 mg Mg/kg Futter empfohlen. Beim Menschen liegt der tägliche Bedarf bei 6 mg Mg/kg/Tag. Dieser Bedarf wird jedoch nur selten gedeckt.

Die Ursachen für einen Magnesiummangelzustand sind vielfältig, und nur in den seltensten Fällen wird ein Faktor allein für einen Magnesiummangelzustand verantwortlich sein. Zum einen kann die Ursache für einen

Magnesiummangel in der Minderzufuhr magnesiumreicher Nahrungsmittel infolge einer starken Verarmung der Böden und Pflanzen an Magnesium durch magnesiumarme Düngung liegen.

Zum anderen kann ein Magnesiummangel durch Verzehr hochgereinigter und unausgewogener Nahrung entstehen. Die in Experimenten eingesetzte, zu spontanen Infarkten führende cardiovasophathogene Diät besitzt mit Ausnahme des niedrigen Chloridgehaltes die Charakteristika der in unserer Überflußgesellschaft verzehrten Nahrung mit erhöhtem Gehalt an Fett, Cholesterin, Vitamin D, Natrium, Phosphat, Kalzium und Eiweiß bei erniedrigtem Gehalt an Kalium und Magnesium.

Zusammen mit den Veränderungen in der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung ging ein gehäuftes Vorkommen von ischämischen Herzkrankheiten einher, die sich von 1931 bis 1961 mehr als verdoppelt haben (HOLTMEIER, 1976; SEELIG, 1980). Des weiteren scheint der iatrogenen Wirkung einiger Diuretika, die im Rahmen der Langzeittherapie neben Kalium auch Magnesium eliminieren, keine unbedeutende Rolle bei der Entstehung von Magnesiummangelzuständen zuzufallen. Diese wurden bei einer Auswertung von 1.000 Fällen, die im Elektrolytlabor einer Klinik im Stichprobenverfahren unter nicht gesondert ausgewählten Seren ausgewertet wurden, an erster Stelle bei kardialen Störungen - ca. 20 % - beobachtet (HEILMEYER u. HOLTMEIER, 1969). Insgesamt lag in 12,76 % aller Fälle ein deutlicher Magnesiummangel vor (HOLTMEIER u. RIECHERT, 1968), während nach KUSCHINSKY und LÜLLMANN (1972) ein Magnesiummangelzustand nur selten vorkommen soll, was damit erklärt sein mag, daß Magnesiumbestimmungen nur selten Teil der Routineelektrolytbestimmung sind. Außer bei kardialen Störungen finden sich Hypomagne-

siämien häufig bei gastrointestinalen Erkrankungen, chronischem Alkoholismus, Azidosen und bestimmten Nierenkrankheiten sowie verschiedenen endokrinen Störungen (LOSSNITZER, 1971; SCHWAB, 1973).

Als bester Indikator für einen Magnesiummangel wurde zunächst das ionisierte Magnesium in der extrazellulären Flüssigkeit angesehen; sobald dessen Konzentration im Serum sinkt, kann Magnesium aus dem Knochen nachgeliefert werden (GÜNTHER, 1974). Bei Serumwerten unter 1,4 mval/l wird eine Hypomagnesiämie angenommen (LOSSNITZER, 1971). Ionisiertes Magnesium ist schwer zu messen. Da mehrere Faktoren den Grad der Bindung beeinflussen, ist der totale Magnesiumgehalt im Serum nicht einfach in Beziehung zum frei verfügbaren Magnesium zu setzen. So hat zum Beispiel ein durch die Nahrung bedingter Magnesiummangel einen Anstieg in der proteingebundenen Fraktion hervorgerufen (HOOBLER et al., 1937; MORRIS u. O'DELL, 1969) oder eine Abnahme der totalen und ultrafiltrierbaren Fraktion (WOODWARD u. REED, 1969).

Weiterhin kann die Art, wie das Blut abgenommen wurde, den Magnesiumgehalt im Serum oder Plasma beeinflussen. Die Magnesiumkonzentration liegt niedriger, wenn das Blut sofort nach Anbringen der Staubinde abgenommen wurde als nach längerem Venenstau (WHANG u. WAGNER, 1964, 1966; S.P. NIELSEN, 1969). Außerdem ist der Zeitabstand der Blutabnahme nach bestimmten Belastungen von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der Magnesium-Serum-Konzentration.

Über Veränderungen der Serum-Mg^{++}-Konzentration unter Streß berichten GÜNTHER et al. (1978). Bei Untersuchungen mit Ratten, die einer kombinierten Belastung (Mg-

Mangel und Lärmbelastung) ausgesetzt waren, fanden die Autoren bei gestreßten Tieren eine höhere Serum-Mg^{++}-Konzentration als bei den ungestreßten. Als Erklärung wird einmal die geringere Gewichtszunahme im Streß diskutiert, zum anderen können die durch Streß aktivierten Katecholamine Mg^{++}-Ionen aus den Zellen, besonders aus den Herzmuskelzellen, freisetzen.

Zu interessanten Ergebnissen kommen auch ISING et al. (1981) bei Untersuchungen des Einflusses von akuten und chronischen Lärmbelastungen auf den Mg-Stoffwechsel. Die Autoren weisen anhand der Ergebnisse der Mg-Mangel-Gruppe nach, daß bei Blutabnahme unter Lärm die Serum-Magnesium-Konzentration scheinbar im Normbereich lag, dies aber durch den akuten Lärmstreß hervorgerufen wurde. Der im Anschluß an eine Lärmphase ermittelte Ruhewert der S-Mg^{++}-Konzentration (d.h. chronischer Ruhewert) lag dagegen deutlich im pathologischen Bereich.

Das Serum-Magnesium allein wird nicht als zuverlässiger Index für den zellulären Magnesiumstatus angesehen. SMITH und HAMMARSTEN (1959) zeigten, daß der Gehalt an Magnesium in den Erythrozyten ein zuverlässigerer Index für den Magnesiumhaushalt ist als die Konzentration im plasma. Zur Beurteilung des Gesamtelektrolythaushalts gehört die Kenntnis intra- u n d extrazellulärer Konzentrationen. Intraerythrozytäre Elektrolytkonzentrationen sind ein Behelf, bis direkte Gewebe-Meßmethoden in der Routine verfügbar sind (SCHROLL et al., 1977).

Eine weitere Aussage über den Magnesiumhaushalt, insbesondere über eine verminderte Magnesiumaufnahme, ist durch die Bestimmung des Magnesiumgehaltes im Myokard zu erhalten.

Die Auswirkungen des Magnesiummangels sind zum einen durch Stoffwechselveränderungen wie Abnahme der DNS-, RNS- und Proteinsynthese bedingt. Entsprechend der zentralen Stellung des Magnesiums im Stoffwechsel sind die Zustandsbilder eines Magnesiummangels sehr komplex und ähneln in ihrer Symptomatik der Hypokalzämie (LOSSE u. ZUMKLEY, 1968; DNS = Desoxyribonukleinsäure).

Die Veränderungen, die bei Magnesiummangel an den Zellen auftreten, erstrecken sich primär und im besonderen Maße auf den Elektrolytstoffwechsel. Infolge einer Zunahme der Zellmembranpermeabilität nehmen im Magnesiummangel der zelluläre K^+- und Mg-Gehalt ab, während der zelluläre Na^+- und Ca-Gehalt zunehmen. Gleichzeitig erhöht sich im Herzmuskel der Gehalt an Hydroxyprolin und cAMP. Das cAMP bewirkt neben vielen anderen Effekten eine Erhöhung der Permeabilität, ähnlich wie Magnesiummangel. Im Harn werden Adrenalin und besonders Noradrenalin vermehrt ausgeschieden (GÜNTHER u. ISING, 1978).

HOLTMEIER (1968) faßte die klinischen Erscheinungsformen eines Magnesiummangels zusammen zum Magnesiummangelsyndrom und stellte dabei fest, daß dieses primär vorliegen oder sich sekundär bei einer anderen Grundkrankheit entwickeln kann. Er unterscheidet vier verschiedene Formen (zerebrale, vaskulär-stenokardische muskulär-tetanische und viscerale Form) mit entsprechenden Symptomen. Außerdem gelten als typische Zeichen für einen Magnesiummangel unter anderem Myasthenie, Entzündungen der Haut und verzögertes Wachstum (WALSER, 1967; WENER et al., 1964).

Die Auswirkungen eines Magnesiummangels können weiterhin in der Embryonal- und Fetalentwicklung zum Tragen kommen, da eine Schwangerschaft eine physiologische Be-

lastung für den Organismus darstellt und zusätzlich während der Schwangerschaft und Laktation der Bedarf an Magnesium erhöht ist. Bei Frauen sinkt die Konzentration von Magnesium vor allem im letzten Trimester der Schwangerschaft, und es ist denkbar, daß durch zusätzlichen Mangel an Magnesium in der Nahrung der mütterliche Organismus nicht mehr in der Lage ist, eine genügende Versorgung des Feten mit Magnesium zu gewährleisten. Da Magnesium essentieller Kofaktor bei vielen Enzymreaktionen ist, also auch für Nukleinsäure- und Proteinsynthese unerläßlich, könnte Magnesiummangel zu Störungen in der Embryonal- und Fetalentwicklung führen (GÜNTHER et al., 1973). ANDRIEUX-DOMONT und LE VAN HUNG (1973) konnten auf Grund ihrer Untersuchungen außerdem zweifelsfrei feststellen, daß Magnesium für die Fortpflanzung essentiell ist. Ein länger als drei Monate dauernder Magnesiummangel führt sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen zu Sterilität, ein kürzerer Mangel verursacht Aborte und Resorption der Feten in utero, ehe andere körperliche Zeichen bei den Müttern erscheinen. Übereinstimmend damit sind Ergebnisse, nach denen bei Schwangerschaften mit Übererregbarkeit der Uterusmuskulatur, bei drohendem Abort und vorzeitigen Wehen, schmerzhaften Uteruskontraktionen, Krämpfen und auch bei Schwangerschaften nach mehrfachen Fehlgeburten die Magnesiumspiegel im Serum signifikant niedriger waren als bei normalen Schwangerschaften (DUMONT et al., 1970).

Von wesentlicher Bedeutung bezüglich der Auswirkungen auf den Feten ist der Zeitpunkt, zu dem während der Schwangerschaft bei der Mutter ein Magnesiummangel bestand. Die Resorptionsrate bei Ratten ist 100 %, wenn eine extreme Mangeldiät während der gesamten Schwangerschaft gegeben wurde. Beginn der Diät nach dem zehnten

Schwangerschaftstag führt zu keiner signifikant höheren Resorptionsrate als bei den Kontrolltieren, während die Resorptionsraten immer hoch sind, wenn bei den Muttertieren die Magnesiumkonzentration im Serum am elften Schwangerschaftstag niedrig ist. Gabe einer Mangeldiät von Tag 6 bis 14 führte zu 89 % Resorptionen und zu fast 22 % Mißbildungen bei den überlebenden Feten (GÜNTHER et al., 1973; HURLEY et al., 1976). Die Durchschnittsgewichte der Feten von magnesiumarmen Muttertieren waren signifikant niedriger als die der Kontrolltiere. Bei einem milderen Magnesiummangel während der Schwangerschaft resultierte eine starke fetale Anämie, selbst wenn die mütterlichen Blutwerte normal waren (HURLEY, 1971).

Von besonders großer Bedeutung scheint Magnesium für das Auftreten von Gewebsverkalkungen am kardiovaskulären System zu sein. Mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen waren im Bereich der Rattenaorta signifikante Veränderungen mit Einlagerung von Kalziumkristallen, Abnahme der Dichte der elastischen Fasern und Zahl ihrer Filamente nachweisbar, während zehn Tage nach Wiederverfütterung einer magnesiumreichen Nahrung (bis dahin magnesiumarme Ernährung) diese Veränderungen bis auf die Kalkeinlagerungen wieder verschwunden waren. Am Herz- und Skelettmuskel waren das transversale Tubulussystem und der interstitielle Raum erweitert sowie die submembranösen Cisternen vermehrt und vergrößert. Verstreut über den gesamten Muskelbereich kamen kleine Verkalkungsherde vor. Außerdem ließen sich Mitochondrienschwellungen, das Platzen einzelner Zellmembranen und Thrombosierungen kleiner Gefäße beobachten (MERKER u. GÜNTHER, 1970).

II. Lärmstreß

Beim Lärm handelt es sich nicht nur um Geräusche, sondern allgemeiner um Schallvorgänge, denn auch ein Einzelton kann als Lärm empfunden werden. Der Begriff Lärm ist definiert als unerwünschter Schall, d.h. Schall, der als unangenehm und belästigend empfunden wird und der gesundheitsschädigend sein kann. Der Körper ist physiologisch empfänglich für eine Reizung der Hörnerven durch Schall sogar während des Schlafes, unter einer Narkose und sogar, wenn beide Gehirnhälften entfernt wurden (WARD, 1953).

Es gibt wohl kaum einen medizinischen Terminus, der im letzten Jahrzehnt so in die Umgangssprache integriert wurde wie der Begriff "Streß", worunter man sowohl die auf den Menschen wirkenden Belastungen - in Analogie zur Benutzung des Begriffs "Streß" bei der Materialprüfung - wie auch die Reaktion des Menschen hierauf versteht. Es ist eindeutig zu differenzieren zwischen auslösender Situation, nämlich den physischen oder psychosozialen Reizen einerseits und den psychischen und physischen Reaktionen andererseits. In der Terminologie der Medizin sind die Reize die Stressoren, und die Antwort des Organismus ist der Streß. Die Streßforschung verfolgt die Ziele, Risikosituationen, Risikogruppen (Menschen, die in besonderer Weise verletzlich sind) und Risikoreaktionen (Reaktionen von pathogenetischer Bedeutung) zu identifizieren.

Der Mensch wird in seiner Umwelt von einer Vielzahl von Reizen physikalischer, chemischer und sozialer Art überflutet. Diese Reize wirken auf das Individuum ein

und üben als "psychosoziale Reize" einen Einfluß auf einen Körper aus, der auf seine bestimmte Weise, beeinflußt durch genetische Faktoren und frühere Umwelteinflüsse - das psychobiologische Programm -, reagiert. Aus dem Zusammenspiel von Reiz und psychobiologischem Programm ergeben sich die Reaktionen. Es handelt sich dabei um physiologische Reaktionen, die bei bestimmter Stärke, Häufigkeit oder Dauer der psychosozialen Reize zum Vorstadium von Erkrankungen führen können. Unter "Vorstadien" sind Funktionsstörungen geistiger oder körperlicher Systeme zu verstehen, die noch nicht zum Versagen geführt haben, aber bei längerer Dauer dazu führen können. Die pathogenen Reaktionen können spezifisch oder unspezifisch sein. Beim Streß liegt definitionsgemäß eine unspezifische Reaktion vor (LEVI, 1976).

Lärm kann einen potentiellen Stressor darstellen, der in seinen psychophysischen Auswirkungen Beziehungen zum psychosozialen Streß aufweist und somit als ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung "sozio-psychosomatischer Erkrankungen" im Sinne von H. SCHAEFER (1972), wie koronarer Herzerkrankungen, der essentiellen Hypertonie, des Diabetes mellitus o.a. bzw. deren Vorstadien, angesehen werden kann. Der Lärmpegel der menschlichen Umwelt zeigt in den letzten Jahrzehnten infolge der wissenschaftlich-technischen Entwicklung einen kontinuierlichen Anstieg. Lärm hat daher hinsichtlich seiner Auswirkungen auf einen Organismus zunehmend an Beachtung gewonnen (SCHRÖDER, 1981).

Zu den wichtigsten Wirkungen von Lärm auf den Menschen gehören neben Belästigung, Schlafstörungen sowie Störungen bestimmter Leistungen (z.B. der Konzentration) zum einen die auralen Lärmwirkungen (zeitweilige Hörschwellenverschiebung, dauernde Hörschwellenver-

schiebung, Eigentöne und Eigengeräusche im Ohr) und zum anderen die extraauralen Lärmwirkungen durch Aktivierung des zentralen und vegetativen Nervensystems (SCHRÖDER, 1981).

Die einzige, spezifische "Lärm-Krankheit" ist die Lärmschwerhörigkeit. Eine einmalige Lärmexposition bei 90 dB weißes Rauschen hinterläßt keinen bleibenden Schaden, während eine Exposition über mehrere Jahre Hörverlust zur Folge haben kann. Die Schädigung durch Lärmschwerhörigkeit betrifft vor allem den Bereich der hohen Frequenzen. Hiervon unterscheidet sich deutlich die Altersschwerhörigkeit, bei welcher es zu einer natürlichen Verkleinerung des Hörbereichs kommt (JANSEN, 1959; "weißes Rauschen" = ein anhaltendes Geräusch, das alle Frequenzen des Hörschalls mit gleichem Schalldruckpegel enthält). Schon lange bevor es zu einer Schädigung des Gehörs kommt, können pathologische Reaktionen des Organismus beobachtet werden. Bei Lärmarbeitern wurde eine größere Anfälligkeit gegenüber neurologischen, intestinalen und metabolischen Erkrankungen festgestellt, ebenso zeigten epidemiologische Untersuchungen bei Lärmexposition ein gehäuftes Auftreten von Herz- und Kreislauferkrankungen (JANSEN, 1959; GRAFF, 1965).

Eine teratogene Wirkung von Lärm stellte GEBER (1973) bei seinen Experimenten fest. Bei den lärmgestreßten Muttertieren zeigten die Feten Defekte in der Skelettreifung, die von Retardierung bis zum vollständigen Fehlen der Ossifikation reichten.

Lärm und andere Faktoren, die Streß verursachen, lösen über das Zentralnervensystem eine Steigerung der ACTH-Sekretion der Adenohypophyse aus. Daraus resultiert ein Anstieg der Plasmacorticoide. Bei sehr hohen Dosen

an ACTH tritt auch eine vermehrte Aldosteronsekretion auf. Bei Labortieren, die akutem Streß unterworfen werden, scheint eine inverse Korrelation zwischen der ACTH- und der TSH-Sekretion zu bestehen, denn gleichzeitig mit dem Anstieg der ACTH-Sekretion findet eine Reduktion der Thyreotropinsekretion im Hypophysenvorderlappen statt (LOCKETT, 1970). Zwischen der vermehrten Ausschüttung von ACTH, d.h. der Stimulierung des Hypophysenvorderlappen-Nebennierensystems bei Streß besteht über den Hypothalamus ein Zusammenhang mit der als Antwort auf Umweltstreß zu beobachtenden erhöhten Katecholaminsynthese(BUCKLEY u. SMOOKLER, 1970). Der folgende Anstieg der Katecholaminfreisetzung als Antwort auf Lärm und eine Vielzahl anderer Streßarten gilt durch die übereinstimmenden Beobachtungen mehrerer Autoren als gesichert (GEBER u. ANDERSON, 1966; ROSECRANS et al., 1966). Katecholamine wiederum gehören zu den Hormonen, die über eine Aktivierung der Adenylzyklase in der Zelle die Bildung von zyklischem AMP bewirken. Der Anstieg der Plasmakonzentration des cAMP wird als Index der β-adrenergen Funktion angesehen, wobei angenommen wird, daß die Plasmakonzentration die Änderungen im Gewebe widerspiegelt (LILJENQUIST et al., 1974; STRANGE u. MJØS, 1975; BROADUS et al., 1970).

III. Kombination von Stressoren

Die synergistischen Wirkungen von verschiedenen Einzelbelastungen mit jeweils unterkritischer Gefahrenschwelle, d.h. noch ohne schädliche Auswirkungen auf das untersuchte Organ, können in Kombination als Gesamtbelastung zu signifikanten Schäden führen. Als Indikator für die Addition der Wirkungen könnte die Zunahme des Bindegewebes im Myokard dienen.

Um eine Aussage über die streßbedingte Bindegewebsvermehrung zu erhalten, die die Schädigung eines Organismus insbesondere nach einem über lange Zeit andauernden Streß sichtbar werden läßt, ist eine Abgrenzung zu normalen Altersprozessen erforderlich.

Trotz der umfangreichen Literatur über Struktur und Funktion des Herzens befassen sich nur wenige Untersuchungen mit der Frage von Veränderungen im Herzen, die dem Alter zuzuschreiben sind. Der Prozeß des Alterns ist verbunden mit strukturellen, physikalischen und chemischen Veränderungen am Herzen. Neben verschiedenen elektronenmikroskopischen Veränderungen im alternden Herzen von Hamstern (SACHS et al., 1977) und Ratten (TRAVIS u. TRAVIS, 1972) stellten TOMANEK und KARLSSON (1973) bei der vergleichenden elektronenmikroskopischen Untersuchung von Herzen junger und alter Ratten eine im Alter relativ vermehrte Anzahl an Bindegewebszellen fest.

Beim Vergleich der Herzen junger und alter Ratten beobachteten TOMANEK et al. (1972) bei den alten Ratten einen markanten Anstieg des kollagenen Netzwerks am Ansatz der Atrioventrikularklappen. Außerdem reichte

das Kollagen bei den alten Tieren bis tief zwischen die Myokardzellen, während es bei den jungen Tieren gewöhnlich auf das Endokard und die ersten beiden Lagen der Muskelzellen beschränkt blieb.

Der Anteil des Kollagens ist im linken Ventrikel niedriger als im rechten (CASPARI et al., 1976). Änderungen im Kollagengehalt sind deswegen hier eindeutiger zu sehen. Im Herzen ist das Kollagen besonders im Epikard und Endokard angereichert und folgt dem Lauf der großen Gefäße.

Zur Ergänzung der elektronenmikroskopischen Resultate, die die Bindegewebsvermehrung nur in eng begrenzten Bereichen zeigen, erhält man mit der Bestimmung des Hydroxyprolin- und Hexosamingehaltes in den gefriergetrockneten Herzen einen quantitativen Einblick, wie sich die beiden wesentlichen Komponenten des Bindegewebes - Kollagen und Glykosaminoglycane - insgesamt vermehrt haben. Hierbei ergaben sich nur im Hydroxyprolingehalt statistisch signifikante Unterschiede. Aus dem Hydroxyprolingehalt (14 %) ergibt sich somit der Kollagengehalt.

Eine nicht altersbedingte Kollagenvermehrung ist u.a. zu den Auswirkungen auf den Herzmuskel magnesiumarm ernährter Ratten zu zählen, wobei sich das Ausmaß der Schädigung proportional zur Dauer des Magnesiummangels verhält (HEGGTVEIT et al., 1964). Eine Vermehrung des Kollagens im Herzen wurde außer bei chronischem starken Streß auch bei Kombination von relativ schwacher Lärmbelastung mit magnesiumarmer Ernährung beobachtet (ISING et al., 1976).

Bei der Frage nach der Bedeutung der beschriebenen Bindegewebsvermehrung könnte diese zum einen einen

Parameter darstellen, der das zeitliche Integral von erhöhtem Katecholaminspiegel beschreibt. Zum anderen kann im Anschluß an HAUSS et al. (1971) ein Zusammenhang mit der Myodegeneratio cordis, der Myokardfibrose des Menschen vermutet werden. Ein im Herzen pathologisch erhöhtes Kollagen hat u.a. eine kardiale Insuffizienz zur Folge. In Infarktherzen wurde außerhalb der Infarktnekrose im linken und rechten Ventrikel ein gegenüber Normalherzen signifikant erhöhter Bindegewebsgehalt nachgewiesen, wodurch ein potentielles Herzversagen mit vermehrter Wahrscheinlichkeit eintritt. Eine Erhöhung des Bindegewebsgehaltes des Myokards scheint hiernach mit dem Infarktrisiko korreliert zu sein (BERGMANN, 1968).

HEROUX, PETER und HEGGTVEIT (1977) kamen hinsichtlich der Kombinationswirkung von Belastungen bei Langzeitversuchen an Ratten mit suboptimaler Magnesiumzufuhr und zusätzlicher Kälteexposition zu dem Schluß, daß bei suboptimaler Magnesiumzufuhr bzw. Kältexposition allein noch keine offenbaren Magnesiummangelsymptome bzw. durch Kältestreß bedingte Schädigungen vorliegen - wobei einige der pathologischen Reaktionen bei Magnesiummangel ähnlich denjenigen bei Kälteexposition sind -, während nach der Kombinationsbelastung eine deutliche Verkürzung der Lebenszeit, verzögertes Wachstum und nekrotische Läsionen am Myokard mit reaktiver zellulärer Infiltration festgestellt wurden.

Vergleichbare Ergebnisse wurden bei der Kombination von Magnesiummangel und Lärmstreß erhoben. Streß führt zu verstärktem Myokardschaden, wenn die Versuchstiere Mg^{++}- oder K^{+}-arm ernährt werden (SELYE, 1969).

Ohne Zusatzbelastung treten nur unter extremer Lärmbelastung Herzschäden auf. Bei Zusatzbelastung mit Magne-

siummangel liegen die Grenzpegel der Schadwirkung 10 - 15 dB niedriger als ohne Magnesiummangel (ISING, 1977). Kurz- und langdauernde Tierexperimente zeigten durch Magnesiummangel hervorgerufene Arrhythmien und Läsionen der Koronararterien sowie licht- und elektronenmikroskopische Befunde einer Schädigung, die durch Streß verstärkt wird.

Hormone, die durch Streß freigesetzt werden (Katecholamine und Corticosteroide) und Medikamente sowie Hormone, die einen weiteren Verlust von Magnesium hervorrufen - besonders, wenn sie mit einer Retention von Kalzium verbunden sind -, haben einen ähnlichen Effekt (SEELIG, 1980).

Untersuchungen von GÜNTHER und ISING (1978) zeigten, daß bei chronischem Magnesiummangel im Herzmuskel der Gehalt an Mg^{++} und K^{+} sinkt, während der Gehalt an Ca^{++}, Na^{+} und Hydroxyprolin zunimmt. Im Harn werden Adrenalin und besonders Noradrenalin vermehrt ausgeschieden. Diese Veränderungen werden durch gleichzeitigen Lärmstreß erhöht, außerdem nehmen die Effekte mit dem Grade des Magnesiummangels zu.

Die Elektrolyt- und Hydroxyprolingehalte der einzelnen Versuchsgruppen korrelieren mit der ausgeschiedenen NA (Noradrenalin)-Menge. Daraus wurde geschlossen, daß die Wirkungen des Magnesiummangels und die Wirkungen von NA bzw. Streß funktionell gekoppelt sind und sich deshalb verstärken. Die Kopplung könnte durch Mg^{++}, Ca^{++} und/oder cAMP erfolgen. Der Gehalt an cAMP erhöht sich im Magnesiummangel in verschiedenen Zellarten, besonders im Herzen (cAMP bewirkt neben vielen anderen Effekten eine Erhöhung der Permeabilität der Zellmembran, ähnlich wie Magnesiummangel). Ebenso wird

die intrazelluläre Konzentration an cAMP durch Katecholamine erhöht, die im Streß vermehrt freigesetzt und ausgeschieden werden. Daher sollten, wenn cAMP an den Wirkungen eines Magnesiummangels beteiligt ist, diese durch Katecholamine bzw. Streß verstärkt werden.

Bei längerdauernden Experimenten mit suboptimaler Magnesiumzufuhr tritt zunächst ein Zustand der Gewöhnung über eine gewisse Zeitspanne ein, der schließlich jedoch in einen Zustand erheblich reduzierter Widerstandsfähigkeit übergeht (CLASSEN, 1981). Diese durch Stressoren hervorgerufene Reaktion wurde von SELYE (1976) als General Adaptation Syndrome (G.A.S.) beschrieben, das aus drei Stadien besteht: Alarm-Reaktion - Gewöhnung - Erschöpfungszustand. Es ist möglich, daß sich der menschliche Körper über einen gewissen Zeitraum an eine marginale Magnesiumzufuhr anpassen kann, so daß hierunter eine vermehrte Empfindlichkeit gegen Stressoren nur zu Beginn der verminderten Mg-Aufnahme sowie nach einem längeren Intervall feststellbar ist.

Neben Lärmstreß und Magnesiummangel haben als weitere gesundheitsschädliche Zivilisationseinflüsse Nikotin und Coffein eine große Bedeutung.

In den letzten Jahren werden zunehmend Herzinfarkte bei relativ jungen Patienten (Männer unter 40 Jahren, Frauen unter 50 Jahren) beobachtet (COMBERG, 1981). Rund 4 Prozent aller Infarkte treten in dieser Gruppe auf. In der Rangfolge der Risikofaktoren nimmt Rauchen bei Männern die erste Stelle (86 Prozent) ein, bei Frauen nach Ovulationshemmern die zweite (67 Prozent). Für die koronare Herzkrankheit zählt das Zigarettenrau-

chen neben erhöhtem Cholesterinspiegel im Blut und Bluthochdruck zu den drei hauptsächlichen Risikofaktoren (RHOADS et al., 1978). Außerdem hat es sich gezeigt, daß diese Risikofaktoren synergistisch zusammenwirken.

Die Nikotinwirkungen auf Herz und Kreislauf sind komplex und nicht nur von der Dosis, sondern auch von der jeweiligen sympathischen und parasympathischen Aktivität zur Zeit der Einwirkung abhängig. Herzfrequenz und Kontraktionskraft können vermindert sein durch eine Aktivierung der Vagusganglien oder gesteigert durch sympathische Stimulation. Die Weite der Blutgefäße wird fast ausschließlich vom sympathischen Nervensystem kontrolliert, und Nikotin verursacht fast immer einen Blutdruckanstieg durch ganglionäre Stimulation der vasomotorischen Nerven sowie durch Freisetzung von Brenzkatechinaminen im Nebennierenmark. Nikotin depolarisiert auch die adrenergen Nervenendigungen und veranlaßt sie zur Freisetzung von Noradrenalin (OPITZ u. HORSTMANN, 1981).

IV. Magnesium als Schutzfaktor

Obwohl Magnesiummangelzustände zahlreiche pathologische Reaktionen zur Folge haben, findet dieser Tatbestand im klinischen Bereich wenig Beachtung. Durch die Verabreichung von Magnesium kann jedoch, nicht nur bei Magnesiummangel allein, aufgrund der Funktion des Magnesiums als Ca^{++}-Antagonist eine gewisse Schutzfunktion für den Organismus erreicht werden.

Magnesium spielt eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Funktionstüchtigkeit von Herz, Niere und Knochen. Magnesiumsubstitution hat einige der experimentell erzeugten Schädigungen verhindert oder rückgängig gemacht. Ein günstigerer Effekt auf die Häufigkeit von Aborten und Fehlgeburten war zu verzeichnen, wenn schwangeren Frauen neben der normalen Magnesiumzufuhr mit der Nahrung zusätzlich Mg-Citrat gegeben wurde (BALAZS, 1980; SEELIG, 1980).

Magnesium erwies sich ebenso als protektiv gegen verschiedene Arten von Herzerkrankungen, einschließlich derjenigen, die durch hormonale oder ernährungsbedingte Ungleichgewichte, Streß und Hypoxie hervorgerufen sind. Es ist möglich, daß langdauernde prophylaktische Ergänzung von Magnesium vor Kardiomyopathien und arteriellen Läsionen, die zu Arrhythmien prädisponieren, schützt (SEELIG, 1980).

Magnesiumbestimmungen sind nur selten Teil der Routine-Elektrolyt-Bestimmung, z.B. bei Patienten mit Arrhythmien. Bei einigen dieser Patienten war keine andere Behandlung erfolgreich außer der Gabe von Magnesium (CHADDA et al., 1977). Magnesium reduziert die Vulnerabilität des Herzens gegenüber elektrisch erzeug-

ten, vorzeitigen ventrikulären Kontraktionen und Kammerflimmern bei normalen Hunden (GHANI u. RABAH, 1977).

Einige Versuchsergebnisse lassen vermuten, daß Magnesiummangel einige Katecholamineffekte auf Arterien verstärkt und daß Magnesiumüberschuß ihnen entgegenwirkt. Ein Zusammenhang zwischen Magnesium und den Katecholaminen besteht über reziproke Wirkungen von Magnesium und Kalzium auf die Einlagerung oder Freisetzung von Katecholaminen aus den adrenergen Granula der Nebenniere, wobei Magnesium die Ausschüttung der Katecholamine herabsetzt (CARLSSON, 1963; SEELIG, 1980).

Ein Schutz vor Myokardnekrosen entsteht durch Verhütung der myokardialen Ca^{++}-Überladung. Magnesium hemmt nicht nur als Ca^{++}-Antagonist thromboembolische Prozesse, sondern steuert auch die Veresterung von Cholesterin, womit Magnesium bzw. dessen Mangel für die Entstehung der Arteriosklerose ursächlich wichtig scheint. Magnesium könnte gegen Lipidablagerungen im kardiovaskulären System schützen durch seine Wirkung auf den Lipidmetabolismus. Lipidsenkende Stoffe senken zwar die Lipide im Blut, sind aber ineffektiv als Schutz gegen Myokardnekrosen (SAVOIE, 1972).

Magnesiummangel soll nach HOLTMEIER (1974) eine zunehmende epidemiologische Bedeutung bekommen und wird auch in der Diskussion um die regional stark unterschiedlichen Herztodraten und deren Korrelation zu den Trinkwasserinhaltsstoffen als möglicher Kausalfaktor diskutiert (ANDERSON et al., 1975).

GOLDSMITH (1969) und HANKIN et al. (1970) haben geschätzt, daß etwa 12 % der täglichen Magnesiumaufnahme

aus dem Trinkwasser herstammen kann, bei ausschließlich hartem Wasser sogar 18 %. ANDERSON et al. (1975) haben daher vermutet, daß die Magnesiumaufnahme über das Trinkwasser einen kleinen, aber kritischen Zusatz zur marginalen, inadäquaten Magnesiumzufuhr über die Nahrung darstellt. Es könnte also das durch hartes Wasser zusätzlich bereitgestellte Magnesium sein, das für die geringere Anfälligkeit zu plötzlichem Tod durch ischämische Herzkrankheiten bei der Bevölkerung in mit hartem Wasser versorgten Gebieten verantwortlich ist (SEELIG, 1980).

B. Material und Methoden

Für die Experimente wurden - bis auf die Untersuchungen an schwangeren Ratten - männliche Albinoratten vom Stamm Wistar verwendet.

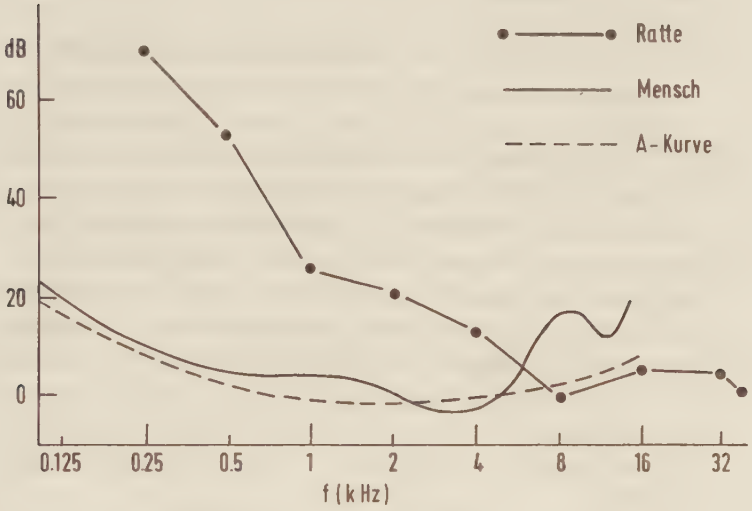
Die Tiere wurden in Drahtkäfigen mit einer Fläche von 21 x 38 cm gehalten. Sie hatten freien Zugang zum Futter und erhielten ab Versuchsbeginn ad libitum Normalfutter mit 2.000 mg Mg (83 mmol) pro kg Futter bzw. magnesiumarme Diät mit für die jeweiligen Gruppen unterschiedlichem Magnesiumgehalt. Das Futter war Altromin-Magnesiumarme-Diät für Ratten und Mäuse C 1035 und enthielt noch 40 mg (1.7 mmol) Mg pro kg Diät. Dieser Diät wurden jeweils unterschiedliche Mengen an Magnesium zugesetzt. Als Trinkwasser wurde normales Leitungswasser mit 10 mg Magnesium pro Liter Wasser oder Wasser mit einem Gehalt von 50 mg/l Magnesium sowie Leitungswasser mit unterschiedlichen Zusätzen an Coffein bzw. Nikotin verwendet.

Wegen der größeren Anzahl der Versuche sind die jeweilige Gruppenaufteilung, das Alter und Gewicht der Tiere zu Versuchsbeginn, die Versuchsdauer, der Magnesiumgehalt des Futters sowie die Zusätze an Magnesium, Coffein und Nikotin im Trinkwasser im Ergebnisteil jeweils gesondert aufgeführt.

An den genannten Stellen werden ebenso die unterschiedlichen Lärmpegel bzw. Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse angegeben, mit denen die Ratten beschallt wurden.

Da die Ohrenempfindlichkeit von Ratten sich von derjenigen des Menschen unterscheidet, wurde statt der A-

bewerteten Kurve der Schallpegel eine rattenspezifische Kurve angewendet.



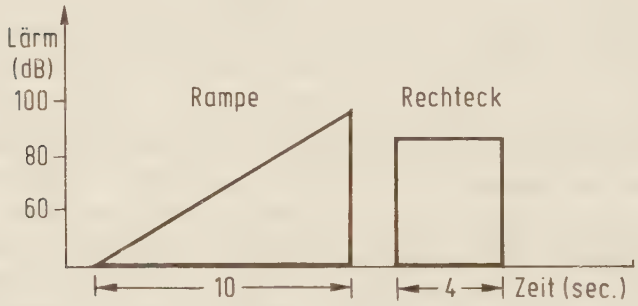
Obige Abbildung zeigt die Hörschwellenkurve von Albinoratten (KELLY, 1976; 1977) zusammen mit der menschlichen Hörschwellenkurve und der A-bewerteten Kurve. Die Hörschwellenkurve von Ratten wurde als Frequenzbewertete Kurve benutzt und die so bewerteten Schalldruckpegel sind mit dB (Ratte) bzw. dB (R) bezeichnet.

Die Käfige der nicht beschallten Gruppen befanden sich während der gesamten Versuchsdauer in einem schallisolierten akustischen Spezialraum mit einem Grundschallpegel von 40 dB (R).

Die jeweils während der Aktivitätsphase über 16 Stunden beschallten Gruppen waren einer Beschallung mit 4 sec. Rauschimpulsen in stochastischer Folge, Takt-

verhältnis von Schall zu Pause 1 : 10 (Spitzenpegel 90, 96 u. 102 dB (R), Mittelungspegel 80, 86 u. 92 dB (R)) ausgesetzt.

Bei den Versuchen mit unterschiedlichen Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse wurde zum einen mit einem 4 sec. Rauschimpuls, Taktverhältnis 1 : 10 mit rechteckigem Pegelverlauf (Spitzenpegel 90 dB (R), Mittelungspegel 80 dB (R)), im folgenden Rechteckimpuls genannt, sowie zum anderen ein Schallimpuls mit linearem Pegelanstieg über 10 sec. und plötzlichem Abfall, Taktverhältnis 1 : 4 (Spitzenpegel 97 dB (R), Mittelungspegel 80 dB (R)), im folgenden als Rampenform bezeichnet (s. Abb.), gearbeitet.



Darstellung von Rauschimpulsen der Rampen- und Rechteckform

Die beiden Lärmbelastungen waren akustisch energieäquivalent.

Als einfacher, schnell meßbarer Parameter zur Erfassung der durch Streß hervorgerufenen Veränderungen an der Ratte wurden die Gewichte der Tiere zu Versuchsbeginn und im weiteren Verlauf wöchentlich bestimmt, ebenso

das Körpergewicht vor der Tötung am Versuchsende. Des weiteren wurden die wöchentlich gegenüber dem Anfangsgewicht ermittelten Gewichtszunahmen der beschallten Gruppen in Relation zur Gewichtsveränderung der Kontrollgruppe gesetzt, kurz als relative Gewichtsveränderung bezeichnet.

Zur Bestimmung des Magnesiumgehaltes im Serum während des laufenden Versuches wurde den Tieren Blut aus der Schwanzspitze entnommen. Hierzu wurde zunächst die Durchblutung des Schwanzes durch Eintauchen in erwärmtes Wasser gesteigert (Ratten regeln die Körpertemperatur durch Änderung der Blutzirkulation im Schwanz). Anschließend wurde die Schwanzspitze angeschnitten und das Blut zur Bestimmung des Magnesiumgehaltes in einer Kapillare gesammelt. Die Blutung der Wunde wurde mit einem Wundsprayverband zum Stehen gebracht.

Am Ende der Versuchsdauer wurde nach Thorakotomie in Äthernarkose durch Punktion der Herzen Blut zur Serummagnesiumbestimmung gewonnen. Anschließend wurden die schlagenden Herzen der Ratten herauspräpariert, der rechte Ventrikel vom linken abgetrennt und das Herzskelett mit dem oberen Viertel des linken Ventrikels entfernt. Das restliche Myokard wurde in flüssigem Stickstoff tiefgefroren, über Silikagel bei 1 Torr gefriergetrocknet, anschließend mittels eines Mikro-Dismembrators (Fa. B. Braun, Melsungen) pulverisiert, daraufhin mit konzentrierter Salpetersäure aufgeschlossen und das Magnesium - wie weiter unten ausgeführt - bestimmt.

Nach dem beschriebenen Verfahren erfolgte die Aufschließung der aus dem linken Femur entnommenen Knochenstückchen und der aus dem M. glutaeus gewonnenen Muskelproben zur Bestimmung von Magnesium.

Die Magnesiumbestimmungen erfolgten mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie.

Die Bestimmung der cAMP-Ausscheidung im 24 Std.-Urin wurde mittels Radioisotopen-Verdünnungstest mit A-3 : 5-MP bindender Protein-Ammoniumsulfat-Fällungstechnik (Fa. Boehringer Mannheim GmbH) durchgeführt.

Das Hydroxyprolin wurde nach der Methode nach STEGEMANN (1958) bestimmt.

Zur Untersuchung der Mg-Verteilung im Herzen dienten 10 Hunde, Gewicht 8 kg, Alter 6 Monate, von denen die eine Hälfte Mischlinge und die andere Hälfte Beagles waren. Die Kontrollgruppe bestand aus 4 und die Versuchsgruppe aus 6 Hunden. Die letzte Gruppe wurde mit magnesiumarmem Futter Altromin C 4035 (Magnesiumgehalt 1.7 mmol/kg) und destilliertem Wasser ad libitum über 33 Wochen gefüttert. Die Kontrollgruppe erhielt eine Standarddiät (Altromin 4020, Magnesiumgehalt 83 mmol/kg) und Leitungswasser ad libitum während der gleichen Periode.

Am Versuchsende wurde den Tieren Blut abgenommen und die Herzen wurden in Chloralosenarkose (1 %ige Lösung in 0.15 M NaCl, 10 ml/kg i.v.) entnommen. Anschließend wurden sie vom Blut gereinigt und geteilt in:

1. innere und mittlere Schicht der Vorderwand des linken Ventrikels
2. rechter Ventrikel
3. linker Papillarmuskel
4. rechter Papillarmuskel und
5. Ventrikelseptum.

Die Aufbereitung der Herzen und die Bestimmung des Kal-

zium-, Magnesium- und Hydroxyprolingehaltes in den einzelnen Anteilen erfolgte wie bereits oben beschrieben.

Für die elektronenmikroskopische Betrachtung wurden etwa 1 mm^3 große Proben aus verschiedenen Teilen des Herzens in 2.5 % Glutaraldehyd in Phosphatpuffer (pH 7,0) fixiert und anschließend in 1 proz. OsO_4-Lösung im selben Puffer erneut fixiert und in Mikropal eingebettet. Für die Schnitte wurden LKB-Mikrotome benutzt und ein Zeiss EM 10 und ein Siemens 101 dienten zur elektronenmikroskopischen Beurteilung.

Zur statistischen Auswertung wurde STUDENT'S T-Test angewandt.

C. Ergebnisse

I. Streßwirkung von Lärm

1. Pegelabhängigkeit der Lärmwirkung

1.1. Hydroxyprolin im Rattenherzen bei zunehmendem Alter

Insgesamt 120 männliche Wistarratten erhielten bis zu einem Alter von 21 Monaten ad libitum Normalfutter mit 2.000 mg Magnesium pro kg Futter und normales Leitungswasser mit 10 mg Magnesium pro Liter. Im Abstand von drei bis fünf Monaten wurden sechs Tötungen von jeweils 20 Ratten vorgenommen. Die Zeitpunkte der Tötungen sowie die in der Herzsubstanz gefundenen Hydroxyprolingehalte sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Tötung	Alter [Wochen]	mg Hydroxyprolin kg Herzsubstanz
1	12.7	3.2 ± 0.21
2	25.9	3.2 ± 0.24
3	37.6	3.5 ± 0.28
4	59.1	3.7 ± 0.29
5	72.3	3.6 ± 0.26
6	91.6	3.9 ± 0.47

Tab. 1: Altersbedingte Hydroxyprolinzunahme im Rattenherzen über 21 Monate (Mittelwerte ± Standardabweichung bei n = 20)

Nach diesen Befunden, die einen im Rattenherzen ermittelten Hydroxyprolingehalt als für das jeweilige Lebensalter des Tieres in seiner Höhe in gewissen Grenzen festliegend auszeichnen, können die registrierten Veränderungen in erster Näherung als lineare Funktion des Lebensalters dargestellt werden.

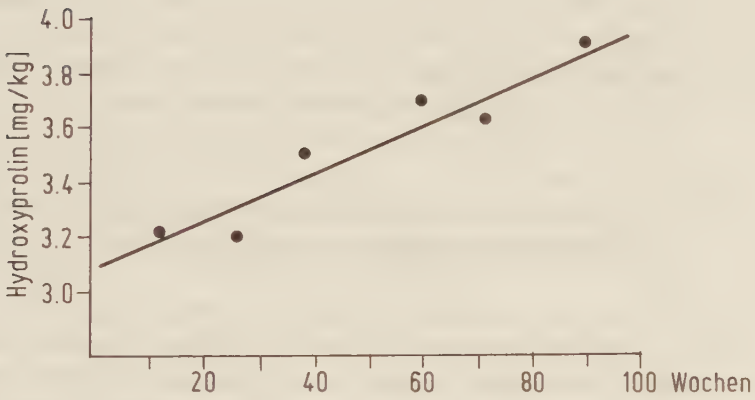


Abb. 1: Altersbedingte Hydroxyprolinzunahme im Rattenherzen über 21 Monate (Mittelwerte und Regressionsgerade)

Die Funktion der Regressionsgeraden (Abb. 1) für die Veränderungen des Hydroxyprolingehaltes in Abhängigkeit vom Alter lautet:

$$h = 3.08 + (0.0085 \times \text{Lebenswochen}) \left[\frac{mg}{kg}\right]$$

Mittels dieser Funktion kann der Gehalt an Hydroxyprolin im Rattenherzen für die einzelnen Lebenswochen angegeben werden.

Durch Umrechnung läßt sich bei bekanntem Hydroxyprolingehalt das Alter des jeweiligen Tieres bestimmen:

$$\text{Alter [Wochen]} = \frac{(h - 3.08)}{0.0085}$$

Außer Hydroxyprolin im Herzen wurde der Gehalt an Kalzium und Magnesium im Serum bestimmt. Für Kalzium lagen die Werte im Mittel zwischen 2.30 und 2.48 mmol/l, für Magnesium zwischen 1.13 und 1.24 mmol/l. Eine Abhängigkeit der Befunde vom Alter ließ sich weder für das Kalzium noch für das Magnesium erkennen.

1.2. Hydroxyprolin im Rattenherzen nach einer Schwangerschaft bei magnesiumarmer Ernährung

Insgesamt 60 weibliche Albinoratten vom Stamme Wistar im Alter von vier Monaten und mit einem Durchschnittsgewicht von 215 $\pm$ 20 g waren nach Besamung für 21 Tage mit einem im Magnesiumgehalt unterschiedlichen Futter sowie - bis auf zwei Gruppen - Leitungswasser mit 10 mg Magnesium pro Liter ernährt worden; der Magnesiumgehalt des Futters betrug für die in sechs Gruppen aufgeteilten Tiere 140, 240, 340 und 2.000 mg/kg Magnesium, davon zwei Gruppen mit 40 mg/kg Magnesium im Futter, jedoch unterschiedlichem Magnesiumzusatz im Trinkwasser (Gruppe 1 : 50 mg/l, Gruppe 2 : 100 mg/l).

Von den 60 Ratten waren 29 Tiere schwanger, wie sich am Versuchsende herausstellte. Am Tag 21 der Schwangerschaft wurden die Muttertiere mit Äther narkotisiert und mittels Kaiserschnitt von den Feten entbunden. Die Angaben über die Anzahl der lebenden Feten und der Re-

sorptionen pro Muttertier sowie den Gehalt an Hydroxyprolin in der Herzsubstanz des Muttertieres in Abhängigkeit von der Anzahl der Feten sind in folgender Tabelle enthalten (vgl. Tab. 2 auf S. 38). (Die Tiere der Kontrollgruppe waren alle schwanger, hatten jedoch am Morgen des Untersuchungstages bereits geworfen; mittlere Fetenzahl pro Muttertier: 6.7 Feten. Sie sind deshalb nur als Gruppe verwertbar.)

Wie in der Literatur erwähnt, liegt eine Magnesiumzufuhr von 40 mg/kg Futter unter der Minimalkonzentration an Magnesium in der Nahrung, die bei Ratten noch eine normale Vermehrung gestattet, und unter 1/6 der für Ratten empfohlenen Menge. Im beschriebenen Versuch war unter vergleichbaren Bedingungen die Fetenzahl lediglich stark reduziert.

Als maßgebender Faktor ist der Magnesiumzusatz im Trinkwasser anzusehen. Bei 50 mg/l Magnesium lag die Fetenzahl im Durchschnitt bei 1.2 $\pm$ 0.5 (S.E.M.), bei 140 mg/kg Mg im Futter hingegen bei 3.7 $\pm$ 1.5, bei 240 mg/kg bereits bei 6.0 $\pm$ 2.0 und bei 340 mg/kg bei 8.4 $\pm$ 2.1. Bei Muttertieren, die zwar 40 mg/kg Mg im Futter und zusätzlich 100 mg/l Mg im Trinkwasser erhalten hatten, lag jedoch die durchschnittliche Fetenzahl bei 7.8 $\pm$ 2.0 Feten/Muttertier. Da außerdem in dieser Gruppe nur bei einem von sechs Tieren Resorptionen festgestellt wurden, bei der Gruppe mit 50 mg/l Mg-Zusatz jedoch drei von vier Tieren Resorptionen zeigten (bei den übrigen Gruppen 10 von 23 Tieren), ist Gruppe 2 von den Auswirkungen her zwischen den Gruppen mit 240 und 340 mg/kg Mg im Futter einzureihen. Gruppe 1 hingegen ist durch die minimale Magnesiumzufuhr übermäßig stark geschädigt.

Feten/Muttertier	mg Hydroxyprolin/kg Herzsubstanz (Resorptionen; mg/kg Mg im Futter)			
Kontrolle ($\bar{x}$ = 6.7)	2.93 (2000)	3.23 (2000)	3.10 (2000)	
0	3.31 (1/240)	3.06 (1/140)	3.19 (2/40) [1]	
1	3.04 (4/140)	3.11 (0/340)	2.99 (0/240)	3.11 (1/40) [1]
	3.24 (0/40) [2]	3.27 (0/40) [2]		
2	3.47 (2/40) [1]	3.39 (0/40) [1]		
3				
4	3.17 (1/140)	3.29 (4/240)		
5				
6	3.37 (4/40) [2]			
7	3.31 (2/340)	3.23 (1/140)		
8				
9	3.58 (0/240)	3.65 (1/340)	3.13 (0/140)	3.34 (0/40) [2]
10	3.25 (0/240)			
11	3.55 (0/40) [2]			
12	4.06 (0/340)	3.47 (0/240)	3.40 (0/40) [2]	
13	3.66 (0/340)			

Tab. 2: Hydroxyprolin im Rattenherzen in Abhängigkeit von der Anzahl der Feten pro Muttertier; Kontrolle s. S. 37 (0 = keine Feten, aber Resorptionen vorhanden; $(x)^1$ = Gruppe 1; $(x)^2$ = Gruppe 2 ; Gruppen s. S. 36)

Da nur Tiere mit suboptimaler Mg-Zufuhr untersucht werden sollen, wird Gruppe 1 in die Auswertung nicht mit aufgenommen.

Eine Korrelationsanalyse von Hydroxyprolingehalt, Magnesiumzufuhr und Fetenzahl hat das Ergebnis gebracht, daß der Einfluß der unterschiedlichen suboptimalen Mg-Zufuhr in der Bedeutung gegenüber der Fetenzahl vernachlässigbar gering ist. Eine signifikante Korrelation liegt zwischen der Hydroxyprolinzunahme im Rattenherzen nach einer Schwangerschaft unter suboptimaler Magnesiumzufuhr und der Fetenzahl pro Muttertier vor ($r = 0.73$).

Die oben aufgeführten Einzelergebnisse wurden wie folgt in Gruppen zusammengefaßt; aus der Tabelle 3 und der anschließenden Graphik (Abb. 2; vgl. auf S. 40) ist die gegenseitige Abhängigkeit der Anzahl der Feten pro Muttertier und der Hydroxyprolinzunahme sowie das aus dieser abzuleitende biologische Alter (s. Abschnitt 1.1.) der Muttertiere zu ersehen.

Feten/Muttertier	mg/kg Hydroxyprolin (Herzsubstanz)	biologisches Alter [Wochen]
Kontrolle	3.09 ± 0.09	
0 - 1	3.15 ± 0.05	8.2
2 - 4	3.23 ± 0.06	17.6
5 - 7	3.30 ± 0.04	25.9
8 - 10	3.39 ± 0.10	36.5
11 - 13	3.63 ± 0.12	64.7

Tab. 3: Hydroxyprolin im Rattenherzen und biologisches Alter in Abhängigkeit von der Anzahl der Feten pro Muttertier (Mittelwerte ± S.E.M.)

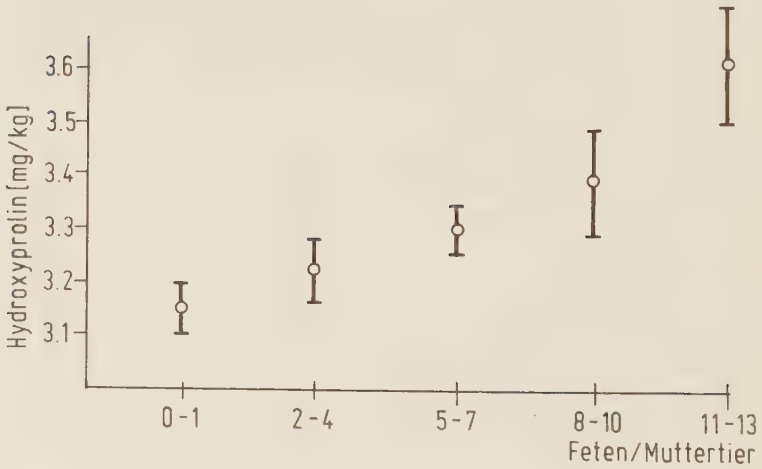


Abb. 2: Hydroxyprolin im Rattenherzen in Abhängigkeit von der Anzahl der Feten pro Muttertier (Mittelwerte ± S.E.M.)

Welche Hydroxyprolingehalte sich bei suboptimaler Magnesiumzufuhr in Kombination mit einer anderen Belastung, nämlich Lärm, und zwar in Abhängigkeit von verschiedenen Lärmpegeln, ergeben, ist im anschließenden Experiment untersucht worden.

1.3. Hydroxyprolin im Rattenherzen bei unterschiedlicher Belastung mit Lärm

32 männliche Wistarratten mit einem Alter von vier Monaten zu Beginn des Versuchs wurden über 13 Wochen bei einer Nahrung, der eine suboptimale Menge an Magnesium von 200 mg/kg zugesetzt war, und Leitungswasser (Magnesiumgehalt 10 mg/l) mit einem Coffeinzusatz von 4 mg/l als zusätzlichem Stressor (Versuche hierzu werden weiter unten beschrieben) gehalten.

In dem angegebenen Zeitraum wurden die in vier Gruppen aufgeteilten Ratten in einem akustischen Spezialraum während der Aktivitätsphase unterschiedlichen Lärmpegeln von 80 bzw. 86 und 92 dB (R) ausgesetzt; bei der Kontrollgruppe wurde ein Grundschallpegel von 40 dB (R) gemessen.

Die nach Beendigung des Versuchs ermittelten Hydroxyprolingehalte in der Herzsubstanz zeigt die nachfolgende Abbildung (vgl. Abb. 3 auf S. 42).

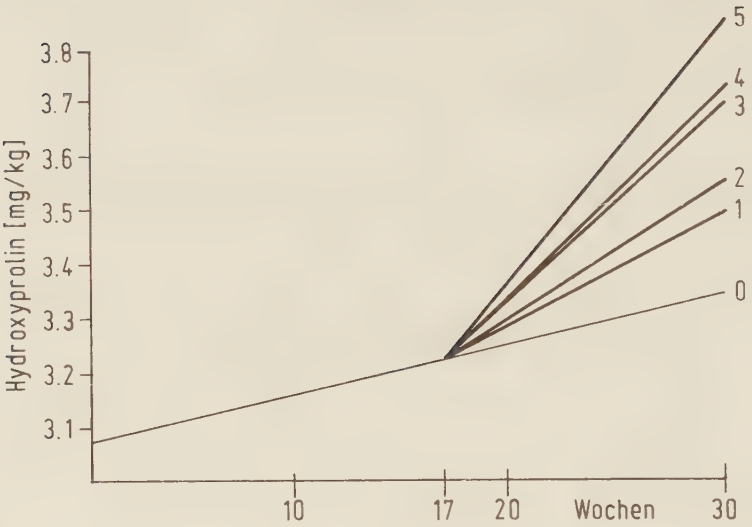


Abb. 3: Hydroxyprolinzunahme im Rattenherzen bei unterschiedlicher Belastung
(O = altersbedingte normale Zunahme, 1 = Mg-Mangel, 2 = zusätzlich 4 mg Coffein, 3 - 5 = zusätzlich 80, 86 bzw. 92 dB (R) Lärmbelastung)

1.4. Relative Gewichtsveränderung der Versuchstiere bei unterschiedlicher Belastung mit Lärm

Einen weiteren Parameter zur Erfassung der durch Streß hervorgerufenen Veränderungen an der Ratte kann die Veränderung des Körpergewichts der Tiere im Verlauf des Versuches darstellen. Hierzu wurden die wöchentlich gegenüber dem Anfangsgewicht ermittelten durchschnittlichen Gewichtszunahmen der beschallten Gruppen in Relation zur Gewichtsveränderung der Kontrollgruppe gesetzt.

Die Gewichtsveränderungen sind ein einfacher, schnell meßbarer Parameter, um die Streßbelastung auszutesten.

Es ergaben sich folgende relative Gewichtsveränderungen, die wie der Hydroxyprolinparameter auf eine Pegelabhängigkeit hinweisen; und zwar kommt es mit zunehmender Belastung mit Lärm zu einer verringerten Zunahme des Körpergewichts der Tiere.

dB (R)	relative Gewichtsabnahme
40	-
80	-21 %
86	-26 %
92	-35 %

Tab. 4: Relative Gewichtsveränderung während der Beschallung (bezogen auf die Kontrollgruppe; Mittelwerte)

Neben der Pegelabhängigkeit der Lärmwirkung soll die Auswirkung unterschiedlicher Arten der Belastung mit Lärm anhand zweier verschiedener Zeitverläufe der Rauschimpulse untersucht werden.

2. Auswirkungen unterschiedlicher Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse

Männliche Wistarratten im Alter von drei Monaten und mit einem Durchschnittsgewicht von 196 $\pm$ 31 g wurden 13 Wochen bei einer Nahrung, die eine suboptimale Menge an Magnesium von 200 mg/kg enthielt, sowie Leitungswasser (Magnesiumgehalt ca. 10 mg/l) mit ei-

nem Coffeinzusatz von 4 mg/l als zusätzliche Belastung gehalten.

In dem angegebenen Zeitraum wurden je Gruppe neun Ratten in einem akustischen Spezialraum während der Aktivitätsphase einem Lärm von 80 dB (R) Mittelungspegel mit Rauschimpulsen der Rampen- bzw. Rechteckform (s. S. 30) ausgesetzt; bei der Vergleichsgruppe wurde ein Grundschallpegel von 40 dB (R) gemessen.

Als Parameter zur Verifizierung der Auswirkungen der unterschiedlichen Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse dienten die Urinkonzentration an cAMP sowie die Gewichtsentwicklung während des Versuchs und das Körpergewicht an dessen Ende.

2.1. Relative Zunahme an cAMP gegenüber der Vergleichsgruppe

Wie bereits erwähnt, wird ein Anstieg der Plasmakonzentration des cAMP als Index der β-adrenergen Funktion angesehen, und zwar wird die Zunahme durch Katecholamine, die im Streß vermehrt freigesetzt und ausgeschieden werden, bewirkt.

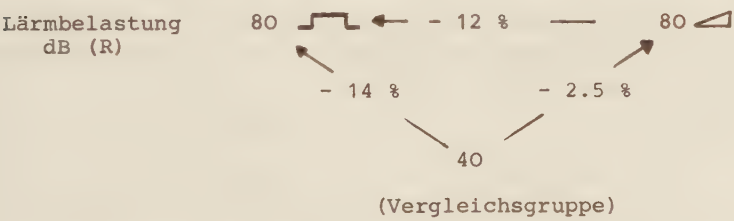
Wenn daher unterschiedliche Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse einen verschieden starken Stressor darstellen, dürften unterschiedliche Plasmakonzentrationen an cAMP und damit auch eine erhöhte cAMP-Ausscheidung resultieren. Die angeführten Ergebnisse scheinen diese Hypothese zu bestätigen.

Lärmbelastung dB (R)	relative Zunahme der cAMP-Ausscheidung bezogen auf Grundgeräuschbelastung 40 dB (R)
80	20 %
80	62 %

Tab. 5: Zunahme an cAMP im Harn (gegenüber Vergleichsgruppe) bei Lärmbelastung mit unterschiedlichen Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse und gleichbleibender magnesiumarmer Ernährung

2.2. Relative Gewichtsveränderungen und Endgewichte

Wie im Vorversuch (s. Abschnitt 1.2.) dienten auch die im Verlauf des Versuchs ermittelten relativen Gewichtsveränderungen als Parameter der akustischen Streßwirkung.

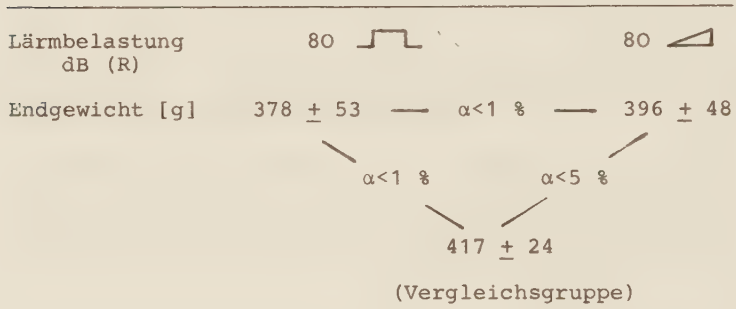


Tab. 6: Relative Gewichtsveränderungen während der Beschallung

Die Ergebnisse deuten auf eine stärkere Streßwirkung eines aus Rechteckimpulsen bestehenden Lärms hin, während die mit Lärm in Rampenform beschallte Gruppe

eine nur geringe Reaktion gegenüber der Vergleichsgruppe aufweist.

Ähnliche Verhältnisse ergeben sich beim Vergleich der Endgewichte, wobei diese signifikante Unterschiede zwischen der mit Rechteckimpulsen beschallten Gruppe und den beiden anderen Gruppen ($p < 0.01$) aufweisen, zwischen denen der Unterschied wiederum nicht so deutlich war ($p < 0.05$).



Tab. 7: Endgewichte nach Beschallung mit unterschiedlichen Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der Schallimpulse (Signifikanzvergleich: t-Test)

II. Kombinationswirkungen von Lärmstreß mit Magnesiummangel, Coffein und Nikotin

Die bisher beschriebenen Versuche zur Frage der Auswirkungen einer Kombinationsbelastung durch Lärmstreß und suboptimale Magnesiumzufuhr wurden mit der den Organismus zusätzlich belastenden Substanz Coffein durchgeführt. Des weiteren wurde der Streßfaktor Nikotin in Kombination mit Lärmstreß und suboptimaler Magnesiumzufuhr auf seine Folgen für den Organismus untersucht.

1. Streßwirkung von Nikotin

Insgesamt 36 männliche Wistarratten erhielten eine Nahrung, die eine suboptimale Menge an Magnesium von 200 mg/kg Futter enthielt, sowie Leitungswasser (ca. 10 mg/l Mg) mit unterschiedlichen Zusätzen an Nikotin von 3 bzw. 10 mg/l. Außerdem wurden zwei Gruppen zu je neun Tieren einer Beschallung von 80 dB (R) ausgesetzt.

1.2. Relative Zunahme an cAMP

Nach dem 13 Wochen dauernden Versuch wurden die relativen Zunahmen der cAMP-Ausscheidung ermittelt. (Vgl. Tab. 8 auf S. 48)

Bei den beiden unbeschallten Gruppen ist kein deutlicher Unterschied der cAMP-Ausscheidung festzustellen, während bei den beschallten Gruppen durch den höheren Nikotinzusatz im Trinkwasser die Streßwirkung der Lärmbelastung verstärkt zu werden scheint.

Lärmbelastung dB (R)	40	40	80 ◿	80 ◿
Nikotin im Trinkwasser	3 mg/l	10 mg/l	3 mg/l	10 mg/l
relative Änderung an cAMP	-	- 6 %	18 %	42 %

Tab. 8: Relative Änderung an cAMP (bezogen auf Gruppe 1) bei unterschiedlichem Zusatz an Nikotin im Trinkwasser und Belastung mit Lärm (Mittelwerte)

1.2. Relative Gewichtsveränderungen und Endgewichte

Der Vergleich der Gewichte der Tiere zu Ende des Versuches erbringt signifikant niedrigere Werte bei den beschallten Gruppen. Ebenso verhält es sich mit den relativen Gewichtsveränderungen, d.h. den jede Woche ermittelten Gewichtszunahmen gegenüber dem Anfangsgewicht, über den gesamten Zeitraum der Beschallung, die im Durchschnitt um 9 bzw. 10 % unter denjenigen der unbeschallten Gruppen lagen.

Zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Nikotinzusätzen im Trinkwasser konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (Vgl. Tab. 9 auf S. 49).

Nikotin im Trinkwasser	3 mg/l	10 mg/l	Lärmbelastung dB (R)
Endgewicht (g)	422 ± 34	423 ± 29	
t-Test	$\alpha < 0.1$ %	$\alpha < 0.1$ %	
Endgewicht (g)	385 ± 34	394 ± 31	80
relative Gewichtsveränderung	- 9 %	- 10 %	

Tab. 9: Relative Gewichtsveränderungen und Endgewichte (Signifikanztest) bei unterschiedlichem Zusatz an Nikotin im Trinkwasser und Lärmbelastung (α = Irrtumswahrscheinlichkeit)

2. Streßwirkung von Coffein

Das Coffein wurde dem Trinkwasser zugesetzt (s. Abschn. I. 1.3., I.2. und III.1.), da zu vermuten war, daß das Coffein einen unspezifischen Zusatzstressor darstellt, der eine Verstärkung der durch die Kombinationsbelastung (Lärm und magnesiumarme Ernährung) bedingten Gesamtauswirkung auf den Organismus darstellt.

2.1. Hydroxyprolin bei Belastung mit Lärm, Magnesiummangel und Coffein

Insgesamt 36 männliche Wistarratten erhielten über 13 Wochen eine Nahrung, der eine suboptimale Menge an Magnesium von 200 mg/kg Futter zugesetzt war, sowie Leitungswasser (Mg-Gehalt 10 mg/l) mit einem Zusatz an Coffein von 1 bzw. 4 mg/l; außerdem wurden die Tie-

re mit Lärm von 92 dB (R) belastet. Die Gruppen zu je acht Tieren waren wie folgt eingeteilt:

Gruppe	Lärmbelastung dB (R)	Coffein im Trinkwasser
1	-	-
2	-	4 mg/l
3	92	1 mg/l
4	92	4 mg/l

Die folgende Abbildung veranschaulicht die unterschiedlichen Hydroxyprolinzunahmen.

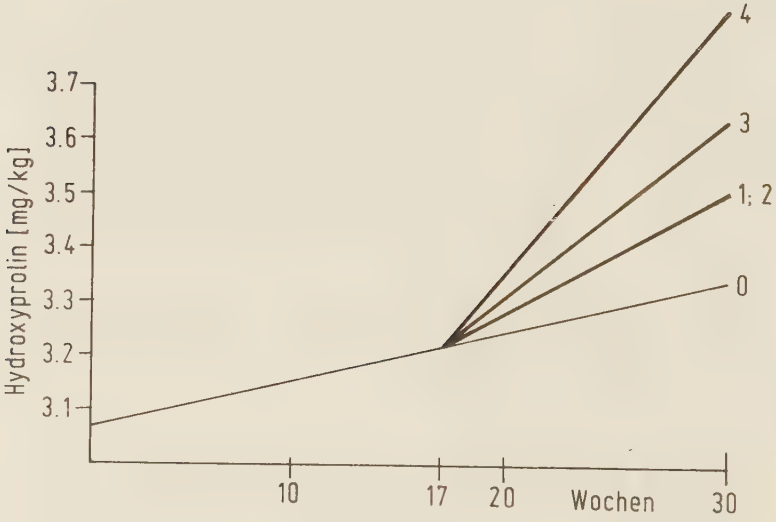


Abb. 4: Hydroxyprolinzunahme unter Lärmbelastung, Mg-Mangel und Coffeinzusatz im Trinkwasser
(O = normale altersbedingte Hydroxyprolinzunahme)

2.2. Gewichtsentwicklung bei Zusatz kleiner Mengen von Coffein

Hinsichtlich der Gewichtsveränderungen der einzelnen Gruppen im Versuchszeitraum zeichnete sich die in der folgenden Graphik dargestellte Entwicklung ab.

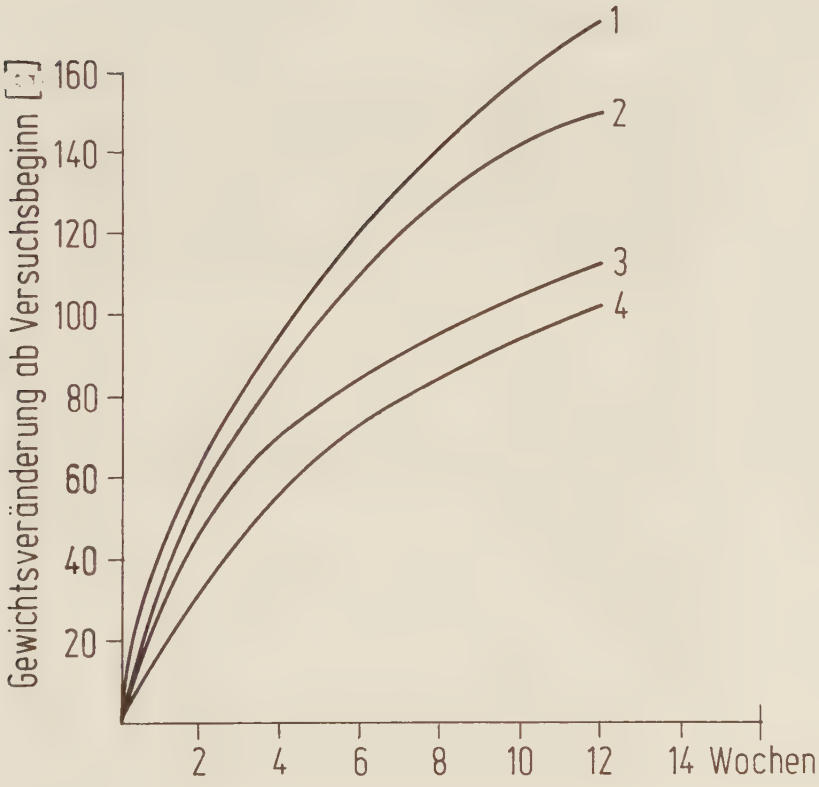


Abb. 5: Gewichtsentwicklung bei Zusatz kleiner Mengen von Coffein (Gruppen 1 - 4: s. S. 50)

Von den beiden unbeschallten Gruppen zeigt die Gruppe mit Coffeinzusatz im Trinkwasser eine flacher verlaufende Gewichtskurve. Bei den beschallten Gruppen geht die Tendenz bei höheren Coffeinzugaben zu niedriger liegenden Gewichtsverläufen. Nach diesen Befunden wirkt Coffein als unspezifischer Zusatzstressor, der andere Belastungswirkungen verstärkt.

3. Magnesiumsubstitution im Trinkwasser

Männliche Wistarratten im Alter von drei Monaten und mit einem Durchschnittsgewicht von 192 ± 30 g (neun Ratten je Gruppe) erhielten über 13 Wochen Nahrung und Trinkwasser wie in der folgenden Tabelle angegeben; außerdem sind Beschallungsart und -stärke sowie Angaben über die Magnesiumaufnahme pro Woche enthalten.

Lärmbelastung dB (R)	40 (Grundschallpegel)	Gruppe 1 80 ◿	Gruppe 2 80 ◿
mg MG/kg Futter	200	200	200
Trinkwasserzusatz 4 mg/l Coffein +	ca. 10 mg/l Mg im Leitungswasser		50 mg/l Mg
Mg-Aufnahme/Wo [mg]			
über Futter	107	103	109
über Trinkwasser	5.3	4.9	31.7
gesamte Aufnahme	112.3	107.9	140.7

Tab. 10: Magnesiumaufnahme pro Woche bei unterschiedlichen Zusätzen an Magnesium im Trinkwasser

Die obigen Werte zeigen, daß die Magnesiumaufnahme der Gruppe 2 um 27 % höher liegt als die der Vergleichsgruppe, wobei die vermehrte Aufnahme durch das zusätzliche Magnesium im Trinkwasser bedingt ist, das einen kleinen, aber kritischen Zusatz zur marginalen inadäquaten Magnesiumzufuhr mit der Nahrung darstellen könnte.

3.1. Relative Zunahme an cAMP gegenüber der Vergleichsgruppe

Die relative Zunahme an cAMP gegenüber der Vergleichsgruppe lag bei Gruppe 1 bei 20 %, während sich bei Gruppe 2 eine Zunahme von lediglich 8 % ergab (vgl. Tab. 11). Diese Befunde weisen auf eine geringere Auswirkung des Stresses bei den Ratten der Gruppe 2 als bei denen der Gruppe 1 hin.

3.2. Vergleich der Gewichte am Versuchsende

Die Gewichte bei Versuchsende wiesen wie die unterschiedlichen Zunahmen an cAMP signifikante Ergebnisse auf. (Vgl. Tab. 11 auf S. 54).

Hinsichtlich der Endgewichte war bei derjenigen Gruppe, die 50 mg/l Magnesium als Zusatz im Trinkwasser erhalten hatte, keinerlei Streßwirkung zu beobachten, wodurch die Hypothese unterstützt wird, daß der Zusatz an Magnesium im Trinkwasser ausreicht, um den Anteil der mit der Nahrung zugeführten marginalen Magnesiummenge an der Kombinationsbelastung auszugleichen.

	Vergleichs-gruppe	Gruppe 1	Gruppe 2
Lärmbelastung dB (R)	40	80 ◿	80 ◿
Magnesium im Trinkwasser	10 mg/l	10 mg/l	50 mg/l
relative Zunahme an cAMP	-	20 %	8 %
Endgewichte [g]	417 ± 24	396 ± 48	420 ± 44
t-Test		$\alpha < 5$ %	$\alpha < 1$ %

Tab. 11: Relative Zunahme an cAMP gegenüber der Vergleichsgruppe und Vergleich der Endgewichte mit Signifikanztest bei unterschiedlicher Belastung mit Lärm und verschiedenen Zusätzen im Trinkwasser unter magnesiumarmer Ernährung

Bei den durchgeführten Versuchen war die marginale Magnesiumzufuhr vorgegeben und somit bekannt. In den folgenden Versuchen wird der Frage nachgegangen, wie sich bei nicht bekannter Zufuhr an Magnesium das Vorliegen eines Magnesiummangels nachweisen läßt und in welchem Gewebe eine Abnahme oder Zunahme an Magnesium zu beobachten ist.

III. Streßbedingte Änderung von Magnesiumkonzentrationen in verschiedenen Organen

Vor dem Vergleich der ermittelten Magnesiumkonzentrationen im Serum und in verschiedenen Geweben werden die Unterschiede der Magnesiumgehalte im Serum betrachtet, die sich durch unterschiedliche Verfahrensweisen der Blutgewinnung ergeben haben.

1. Magnesiumkonzentrationen im Serum bei unterschiedlichen Arten der Blutgewinnung

Bei den übrigen Experimenten erfolgte die Magnesiumbestimmung im Serum nach Entnahme von Blut aus dem schlagenden Herzen der Tiere in Äthernarkose. Im Rahmen dieses Versuches wurden zusätzlich bei je drei Tieren jeder Gruppe Magnesiumbestimmungen im Blut, das aus der Schwanzspitze entnommen worden war, durchgeführt; und zwar wurden die ersten Entnahmen an drei aufeinanderfolgenden Tagen während der Beschallungsphase vorgenommen; am Ende der sich anschließenden fünf beschallungsfreien Tage erfolgten zwei weitere Entnahmen. (Vgl. Tab. 12 auf S. 56).

Beim Vergleich der Magnesiumkonzentrationen, die sich durch verschiedene Arten der Blutgewinnung und durch unterschiedliche Zeitpunkte der Blutabnahme ergeben haben, fallen folgende wesentliche Unterschiede auf:

1. Bei den beschallten Gruppen lagen die Magnesiumkonzentrationen im Serum allesamt über denen der unbeschallten Vergleichsgruppe.
2. Das in der Ruhepause entnommene Blut enthielt niedrigere Magnesiumkonzentrationen als das in der Beschallungsphase entnommene.

Behandlung	(1)	(2)	(3)
Trinkwasserzusatz 4 mg/l Coffein +	10 mg/l	10 mg/l	50 mg/l Mg
Lärmbelastung dB (R)	40	80 ◿	80 ◿
Magnesium im Serum [mmol/l]			
Blutabnahme aus Schwanzspitze			
unter Beschallung		0.79 ± 0.02	0.87 ± 0.02
in der Ruhephase	0.72 ± 0.03	0.73 ± 0.03	0.79 ± 0.03
		$\alpha < 0.1\%$	$\alpha < 0.27\%$
Blutabnahme aus Herz bei Tötung	0.82 ± 0.02	1.10 ± 0.03	1.12 ± 0.01
		$\alpha < 0.27\%$	

Tab. 12: Magnesiumkonzentrationen im Serum bei unterschiedlichen Arten und Zeitpunkten der Blutabnahme (Mittelwerte ± S.E.M., Signifikanz: t-Test)

3. Die Bestimmungen der Magnesiumkonzentrationen im Serum des aus den Schwanzspitzen gewonnenen Blutes ergaben in allen Fällen niedriger liegende Werte als die Bestimmungen aus dem aus dem Herzen entnommenen Blut.

4. Die Magnesiumkonzentrationen im Blut der Tiere derjenigen Gruppe, die 50 mg/l Magnesium als Trinkwasserzusatz erhalten hatte, lagen bei den verschiedenen Arten und Zeitpunkten der Entnahme jeweils am höchsten.

Die vorliegenden Befunde deuten somit zum einen auf eine durch das im Trinkwasser zusätzlich angebotene Magnesium bedingte deutlich vermehrte Aufnahme an Magnesium hin, wodurch die unter Beschallung bestimmten Werte um so höher über denen der Ruhephase zu liegen kommen, je weniger es durch den jeweils anzunehmendem Magnesiummangel bedingt zu einer Abnahme der intrazellulären Speicher gekommen ist.

Zum anderen scheint die Beschallung allein bereits einen Anstieg der Magnesiumkonzentration nach sich zu ziehen, wobei sich außerdem bei unterschiedlichen Techniken der Blutgewinnung wesentlich verschiedene Werte ergeben, die als durch unterschiedlich starken Streß bei der Entnahme bedingt zu diskutieren sind.

2. Magnesiumkonzentrationen in Herz-, Skelettmuskel und Knochen bei Beschallung sowie Magnesiumzusatz im Trinkwasser

Bei den Bestimmungen des Magnesiumgehaltes im Herzen, Knochen und Skelettmuskel konnten die in folgender Tabelle aufgeführten Befunde erhoben werden. (Vgl. Tab. 13 auf S. 58).

Beim Vergleich der Magnesiumkonzentrationen in Serum und verschiedenen Geweben fallen folgende wesentliche Unterschiede auf:

1. Im Serum liegen die Magnesiumkonzentrationen bei den beiden beschallten Gruppen höher als bei der unbeschallten Vergleichsgruppe.
2. Im Herzmuskel liegen die Magnesiumkonzentrationen bei Gruppe (2) deutlich niedriger als bei den bei-

Magnesiumgehalt		Serum [mmol/l]	Herz [g/kg T.G.]	Muskel [g/kg T.G.]	Knochen [g/kg T.G.]
(1)		0.80 ± 0.01	1.14 ± 0.06	1.23 ± 0.03	3.97 ± 0.09
	$\alpha < 0.1\%$	$\alpha < 0.1\%$	$\alpha < 5\%$		
(2)		1.09 ± 0.04	1.02 ± 0.03	1.21 ± 0.02	3.95 ± 0.05
			$\alpha < 5\%$	$\alpha < 5\%$	
(3)		1.15 ± 0.01	1.16 ± 0.05	1.36 ± 0.05	4.12 ± 0.01

Tab. 13: Magnesiumkonzentrationen in Serum, Herz, Knochen und Skelettmuskel bei Beschallung und Magnesiumzusatz im Trinkwasser; Mg-Gehalt des Futters: 200 mg/kg; Behandlung (1) - (3) wie in Tab. 12 (Mittelwerte ± Standardabweichung)

den anderen Gruppen, bei denen sich gleich hohe Werte ergaben.

3. Beim Vergleich der beiden beschallten Gruppen ist als wesentlicher Unterschied festzustellen, daß sämtliche Bestimmungen im Serum und in den verschiedenen Geweben bei den Gruppen mit gesondertem Magnesiumzusatz im Trinkwasser höhere Werte ergaben als bei den Gruppen, die lediglich Leitungswasser erhalten hatten. Dieser Befund tritt besonders bei den Bestimmungen des Magnesiumgehaltes im Skelettmuskel und Knochen (hier mit geringerer relativer Änderung) hervor.

IV. Ortsabhängigkeit streßbedingter Veränderungen im Hundeherzen

Da die Rattenherzen zu klein sind, um die örtliche Verteilung von Magnesium und anderen bei Streßbelastung interessierenden Substanzen festzustellen, wurden die Herzen von magnesiumarm ernährten Hunden untersucht (GÜNTHER et al., 1981).

Die einer magnesiumarmen Ernährung ausgesetzten Hunde zeigten die typischen Symptome, die bereits von anderen Untersuchern beschrieben wurden (WENER et al., 1964), insbesondereeine langsame Zunahme des Körpergewichts, Haarverlust und Myasthenie.

1. Verteilung von Magnesium, Kalzium und Hydroxyprolin in den verschiedenen Anteilen des Herzens

Am Ende der magnesiumarmen Periode war die Magnesiumkonzentration im Serum 0.35 $\pm$ 0.01 mmol/l, bei den Kontrolltieren betrug sie 0.96 $\pm$ 0.06 mmol/l ($\bar{x}$ $\pm$ Standardfehler). Im Magnesiummangel nahm der Magnesiumgehalt in allen Teilen des Herzens um etwa 5 % ab.

Der Kalziumgehalt nahm im linken Papillarmuskel um den Faktor 3.5 zu, im rechten Papillarmuskel und im linken Ventrikel um das 2.5-fache, im Septum um das 1.9-fache und im rechten Ventrikel um das 1.5-fache (Abb. 7; vgl. auf S. 61).

Der Kollagengehalt war in den rechten Anteilen des Herzens höher als in den linken und im Septum. Im Magnesiummangel nahm der Hydroxyprolin- und somit der Kollagengehalt in allen Teilen des Herzens zu (Abb. 6),

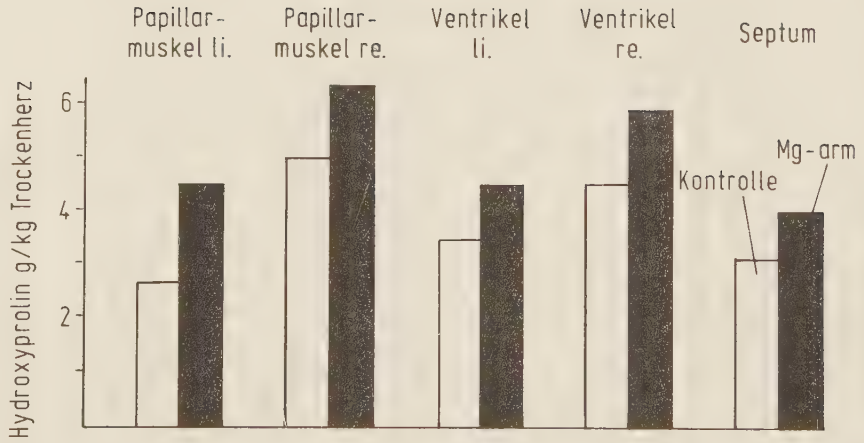


Abb. 6: Verteilung von Hydroxyprolin in den verschiedenen Anteilen des Herzens

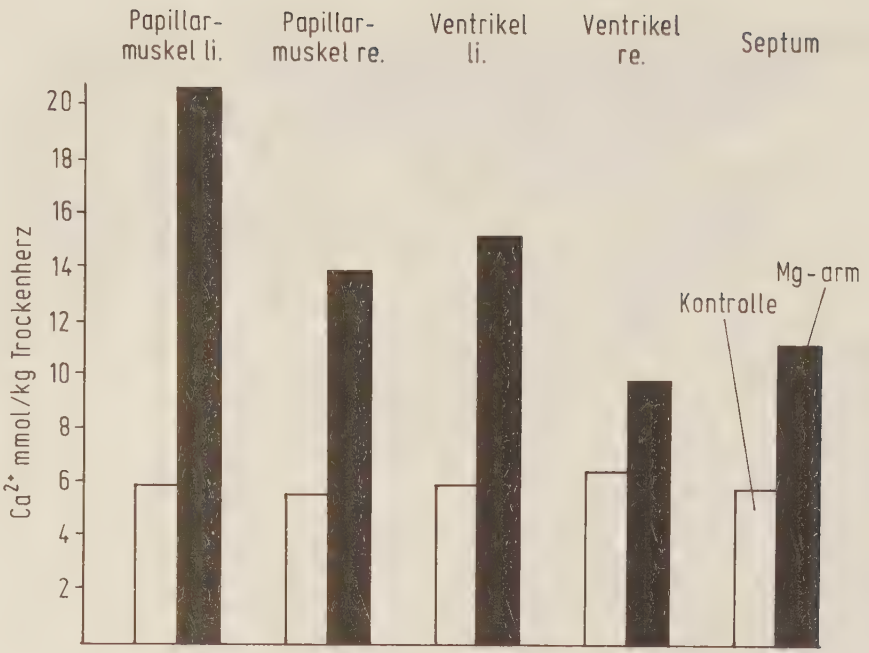


Abb. 7: Verteilung von Kalzium in den verschiedenen Anteilen des Herzens magnesiumarm ernährter Hunde

und zwar war die Zunahme im linken Papillarmuskel am höchsten (60 %). In den anderen Anteilen des Herzens lag die Zunahme bei etwa 30 %. Der Gehalt an Kollagen und Kalzium nahm somit am meisten im linken Papillarmuskel zu.

2. Elektronenmikroskopische Befunde

Unter dem Licht- und Elektronenmikroskop - bei geringer Vergrößerung - zeigten alle Teile der Herzen der magnesiumarm ernährten Hunde eine geringe Erweiterung des interstitiellen Raumes (Abb. 8 u. 9; vgl. auf S. 63 u. 64). Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit an Ratten durchgeführten Versuchen (MERKER u. GÜNTHER, 1970). Die Erweiterung des Interstitiums setzte sich in das transversale Tubulussystem fort (Abb. 10 u. 11; vgl. auf S. 65 u. 66). Das longitudinale System hingegen war weniger betroffen. Die größte Dilatation des T-Systems wurde im linken Papillarmuskel beobachtet.

Als Folge des Magnesiummangels wurde in zahlreichen Vesikeln des L-Systems, besonders im linken Papillarmuskel, ein feingranuläres, kontrastreiches Material gesehen (Abb. 9 u. 10). Da dieses System aktiv Ca^{++} transportieren und anreichern kann, besteht dieses Material wahrscheinlich aus Kalziumphosphat.

Eine Schwellung der Mitochondrien fiel besonders in den Muskelzellen auf, und zwar lag vor allem eine Schwellung mit Abrundung und teilweisem oder totalem Verlust der Matrix bei noch intakten Cristae vor (Abb. 10 u. 11). In einigen Muskelzellen von allen Teilen des Herzens wurde eine Erweiterung des Raumes zwischen den Myofibrillen beobachtet, wahrscheinlich ein intrazelluläres Ödem anzeigend.

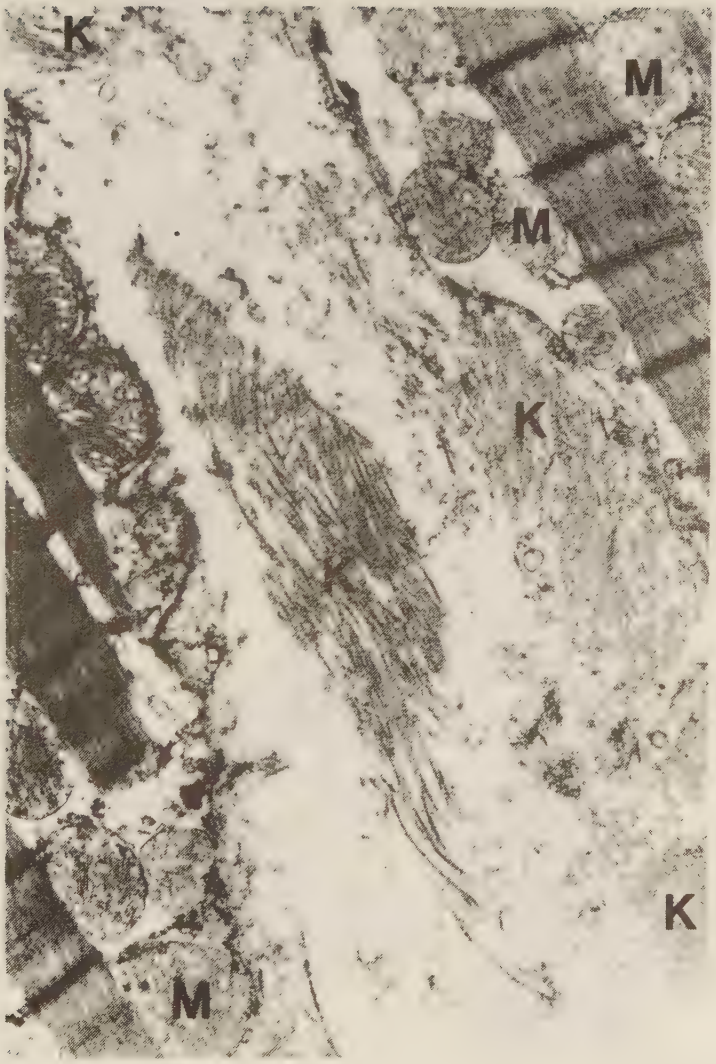


Abb. 8: Linker Papillarmuskel bei einem magnesiumarm ernährten Hund. Erweiterung des interstitiellen Raumes (I) zwischen zwei Muskelzellen (MF) mit zahlreichen Kollagenfibrillen (K) im Quer- und Längsschnitt sowie einigen filamentären Strukturen (→); leicht geschwollene Mitochondrien (M), 1 : 9.500.

Abb. 9: Linker Papillarmuskel bei einem magnesiumarm ernährten Hund. Im erweiterten Interstitium (I) zwischen zwei Muskelzellen (MF) zahlreiche filamentäre Strukturen im Quer- und Schrägschnitt (✱). Im peripheren Zytoplasma geschwollene Mitochondrien (M) und longitudinales sarkoplasmatisches Retikulum mit elektronendichtem Inhalt (→), 1 : 32.000.

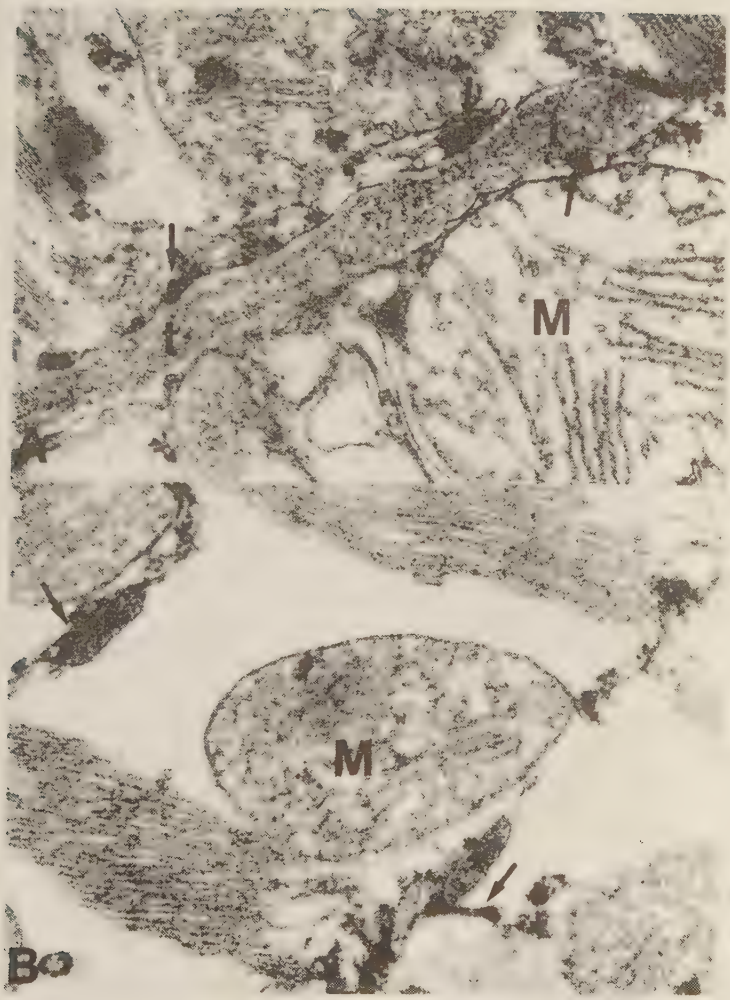


Abb. 10: Linker Ventrikel bei einem magnesiumarm ernährten Hund.
A: Erweiterter transversaler Tubulus (t) mit angelagerten Schläuchen des longitudinalen Systems (→), gefüllt mit elektronendichtem Material, geschwollene Mitochondrien (M), 1 : 37.000
B: Interfibrilläres Ödem (O), erweitertes transversales System (x) mit angelagerten Schläuchen des longitudinalen Systems (→), Mitochondrium (M), 1 : 37.000.

Abb. 11: Linker Papillarmuskel bei einem magnesiumarm ernährten Hund. Erweiterte Schläuche des transversalen Tubulussystems (*) mit angelagerten Schläuchen des longitudinalen Systems (→), gefüllt mit elektronendichtem Material, geschwollene Mitochondrien (M), 1 : 80.000.

Das Kollagen war im gesamten interstitiellen Raum vermehrt. Auch in der Nachbarschaft der Kapillaren konnte morphologisch eine Vermehrung der kollagenen Strukturen nachgewiesen werden, sowohl eine Zunahme der einzelnen Filamente und Fibrillen als auch eine Zunahme der Dicke von schmalen Fibrillen, d.h. eine Vermehrung von Fibrillen je Bündel.

Trotz der Schwellung der Mitochondrien ließen sich weder unter dem Lichtmikroskop noch elektronenmikroskopisch Zellnekrosen nachweisen. Es wurden keine Zellfragmente, Pyknosen oder Phagozytosezellen und keine Zerstörung der typischen histologischen Struktur des Gewebes gefunden.

Die Anzahl der Bindegewebszellen im interstitiellen Raum schien unter dem Einfluß des Magnesiummangels nicht angestiegen zu sein. Geändert jedoch hatte sich deren Morphologie. Das Zytoplasma war vermehrt. Die Zellen hatten vielfach ihre bipolare Gestalt verloren und hatten an Dicke zugenommen. Hierzu parallel waren die Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums vermehrt, verlängert und erweitert.

D. Diskussion

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde eine Korrelation zwischen dem Alter der Ratten und dem Hydroxyprolingehalt im Herzen nachgewiesen. Vergleichbare Ergebnisse liegen durch ITO et al. (1980) vor, die im menschlichen Herzmuskel eine signifikante Zunahme des Hydroxyprolingehaltes in Abhängigkeit vom Lebensalter fanden, wobei dieser sich umgekehrt proportional zum Herzgewicht verhielt. Ferner ergaben Untersuchungen von HECHT (1980) am His'schen Bündel des Menschen bei fortschreitendem Lebensalter eine Abnahme des Volumenanteiles an Reizleitungsparenchym und eine Zunahme des Bindegewebsanteiles. Beim Vergleich der Herzen junger und alter Ratten beobachteten TOMANEK et al. (1972) bei den alten Ratten einen markanten Anstieg des kollagenen Netzwerkes am Ansatz der Atrioventrikularklappen.

Die Folgen der Kollagenproliferation müssen noch geklärt werden, schließen aber vermutlich Änderungen in der Dehnbarkeit des Ventrikels ein.

Zu beachten ist, daß im Alter sowohl Herzgewicht als auch Hydroxyprolingehalt zunehmen, wohingegen bei jungen trainierten Ratten eine Zunahme des Herzgewichtes ohne eine Vermehrung des Bindegewebes festgestellt wurde (TOMANEK et al., 1972). Eine nachgewiesene Kollagenproliferation deutet demnach bei jüngeren Tieren auf eine biologische Voralterung gegenüber ungeschädigten und unbelasteten (als physiologische Belastung ist zum Beispiel eine Schwangerschaft anzusehen) Vergleichstieren hin. Dieser Sachverhalt wurde durch die folgenden Ergebnisse verdeutlicht.

Als erstes wurde ein Zusammenhang zwischen dem Hydroxyprolingehalt im Rattenherzen und der Anzahl der Feten pro schwangerem Muttertier erkennbar; dadurch konnte eine Abhängigkeit der Hydroxyprolinzunahme von der physiologischen Belastung des jeweiligen Muttertieres während der Schwangerschaft aufgezeigt werden.

Die Muttertiere waren mit einem Futter ernährt worden, das eine suboptimale Menge an Magnesium enthielt. Ein solcher Magnesiummangel ist während einer Schwangerschaft nicht als ungewöhnlich anzusehen, denn in der Schwangerschaft ist der Bedarf an Magnesium erhöht, wird aber häufig nicht durch entsprechend vermehrte Zufuhr abgedeckt.

Als normale Zufuhr werden bei Ratten 520 ppm Magnesium empfohlen (HEROUX et al., 1977). Ab 340 ppm zeigt sich bei einer Schwangerschaft ein geringfügiger Anstieg der Resorptionsrate von Feten. Eine deutliche Zunahme tritt bei einem Nahrungsangebot von 140 ppm ein. Ein drastischer Anstieg von fast 60 % erfolgt zwischen 90 und 40 ppm, und bei 40 ppm besteht nur noch eine minimale Überlebenschance für die Feten (MOHR-NAWROTH, 1983). Bei Ratten, die der extremen Belastung von 40 ppm Mg ausgesetzt waren (maximal zwei Feten wegen der äußerst reduzierten Entwicklungsmöglichkeit), trat die beobachtete übermäßige Vermehrung der Kollagenproliferation am Herzen nicht unerwartet ein.

Bei suboptimaler Magnesiumzufuhr zeigte sich dagegen ein Zusammenhang zwischen dem Hydroxyprolingehalt im Rattenherzen und der Anzahl der Feten pro Muttertier, der eine Abhängigkeit der Hydroxyprolinzunahme von der physiologischen Belastung des jeweiligen Muttertieres während der Schwangerschaft aufzeigt.

Eine graduelle Zunahme des Hydroxyprolingehaltes im Rattenherzen wurde weiterhin bei steigender Belastung mit Lärm nachgewiesen (wiederum in Kombination mit suboptimaler Magnesiumzufuhr). Die erhobenen Befunde sind gleichfalls geeignet, die Hypothese von der sich in der Hydroxyprolinzunahme widerspiegelnden, durch unterschiedliche Belastungen verursachten beschleunigten Alterung zu bestätigen (ISING et al., 1981).

Einen weiteren Parameter zur Erfassung der durch Streß hervorgerufenen Veränderungen an der Ratte stellt eine verlangsamte Zunahme des Körpergewichts der Tiere im Verlauf des Versuches dar. Dieser Parameter zeigt wie die Hydroxyprolinzunahme eine Abhängigkeit vom Lärmpegel. Entsprechende Ergebnisse wurden von GÜNTHER et al. (1972) und HEROUX et al. (1977) beschrieben, die unter Magnesiummangel sowie Kältestreß ebenfalls eine Auswirkung auf das Körpergewicht feststellten. Ob die Gewichtsveränderung durch eine Verminderung des Wassergehaltes des Gewebes (HEROUX) oder durch Lipolyse (GÜNTHER) verursacht worden war, wurde hierbei nicht abgeklärt.

Es ist wiederum zu beachten, daß in den vorliegenden Untersuchungen lediglich ein suboptimaler Magnesiummangel in Kombination mit einer mäßiggradigen weiteren Belastung eingesetzt wurde, während die zitierten Versuche mit einem extremen Magnesiummangel (bei HEROUX 100 mg Mg pro kg Futter, bei GÜNTHER 40 ppm) durchgeführt wurden.

Um festzustellen, bei welcher Zunahme des Lärmpegels im untersuchten Pegelbereich ein zweifacher Zuwachs der durch unterschiedliche Belastung mit Lärm hervorgerufe-

nen Veränderungen zu erwarten ist, wurden folgende Berechnungen angestellt (vgl. Abschn. C.1.3. und C.1.4.):

$$\Delta L = 6\ \text{dB(R)} \triangleq x_1 \lg \frac{35}{26} \triangleq x_2 \lg \frac{26}{21}$$

$$12\ \text{dB(R)} \triangleq x_3 \lg \frac{35}{21}$$

$x_1 = 46.5$
$x_2 = 64.7$
$x_3 = 54.1$
$\bar{x} = 55.1$

Verdoppelung der relativen Gewichtsveränderung bei einer Zunahme des Lärmpegels um 55.1 x lg 2 = 16.6 dB(R)

$$\Delta L = 6\ \text{dB(R)} \triangleq x_1 \lg \frac{63.8}{36.2} \triangleq x_2 \lg \frac{36.2}{31.8}$$

$$12\ \text{dB(R)} \triangleq x_3 \lg \frac{63.8}{31.8}$$

$x_1 = 24.4$
$x_2 = 106.6$
$x_3 = 39.7$
$\bar{x} = 56.9$

Verdoppelung der Hydroxyprolinzunahme bei einer Zunahme des Lärmpegels um 56.9 x lg 2 = 17.1 dB(R).

Eine Verdoppelung der relativen Gewichtsveränderung wie auch der Hydroxyprolinzunahme im Herzen, bezogen auf die Kontrollgruppe, ist im untersuchten Pegelbereich bei einer Zunahme des Lärmpegels um 17 dB(R) zu beobachten, womit das Ausmaß des Zuwachses der Wirkungen dieses Streßparameters erfaßt wird.

Werden die Zusatzstressoren modifiziert oder in ihrer Intensität gesteigert, ist infolge der gleichzeitigen Belastung durch magnesiumarme Ernährung eine Verstärkung der Schädigungen festzustellen. Dieser Effekt war hinsichtlich des Zusatzstressors Lärm sowohl bei einer graduellen Steigerung der Intensität als auch bei einer Änderung der Pegelanstiegsgeschwindigkeit der Schallimpulse zu beobachten.

Von den Schallimpulsen besitzt der Rechteckimpuls gegenüber der Beschallung mit Lärm in Rampenform die stärkere Streßwirkung. Hierbei ist besonders darauf hinzuweisen, daß es sich um Lärmbelastungen mit energieäquivalentem Dauerschallpegel handelte. Da auch die Häufigkeit der Impulse gleich war, dürfte die Pegelanstiegsgeschwindigkeit des Rauschimpulses den entscheidenden Belastungsfaktor darstellen, wobei der entscheidende Unterschied wahrscheinlich in dem deutlichen Schreckeffekt des Rechteckimpulses liegt.

Bei Beobachtung der Tiere während der Beschallung war auch nach 12 Wochen ein deutliches Zusammenzucken beim Einsatz eines Rechteckimpulses sichtbar - besonders nach längerer Schallpause. Diese Schreckreaktion war bei rampenförmigem Schallimpuls nicht zu beobachten.

Es ist demnach nicht allein die mittlere Lärmintensität für die Streßwirkung des Lärms von Bedeutung. Neben der hier untersuchten Pegelanstiegsgeschwindigkeit spielen besonders der Bekanntheitsgrad der Geräusche (vgl. GEBER, 1973; GEBER et al., 1966 u. 1967 sowie MOHR-NAWROTH, 1983) sowie der Bedeutungsgehalt (vgl. ROGERS et al., 1973) eine entscheidende Rolle.

MOHR-NAWROTH verwendete in den Untersuchungen weißes Rauschen mit einem Dauerschallpegel von 77 dB, d.h. informationsarmen, immer gleichförmigen Lärm, an den die Tiere sich vermutlich bereits nach kurzer Zeit gewöhnten. Durch diese Gewöhnung bedeutete das Geräusch für die Tiere keinen Streß mehr, auch wenn das Zeitmuster des Lärmeintritts zufallsverteilt war. Bei GEBER dagegen war die Möglichkeit einer Gewöhnung an das Lärmmuster minimal, da die Tiere einer ständig wechselnden Kombination von geräuscherzeugenden Instrumenten ausge-

setzt waren. Diese Lärmmixtur war informationsreicher Lärm, der die Tiere immer wieder neu in Aufregung versetzte.

Untersuchungen mit einer dreifachen Kombinationsbelastung erbrachten bei Einsatz des Zusatzstressors Nikotin mit höherer Dosierung bei den beschallten Gruppen einen deutlichen Unterschied der Urinkonzentrationen an cAMP, die auf eine Verstärkung der Streßwirkung hinwiesen.

Ähnliche Beobachtungen konnten bei Zusatz von geringen Mengen Coffein gemacht werden. Aufgrund der erhobenen Befunde wurde deutlich, daß Coffein in kleinen Dosierungen als unspezifischer Zusatzstressor zu einer Verstärkung der durch andere Belastungen hervorgerufenen Effekte führt.

Bei höheren Coffeinzugaben ist noch nicht geklärt, ob diese einen größeren Zusatzstreß darstellen oder ob sie die Reaktionszeit verlängern und somit die Antwort auf den Streß ausbleibt bzw. nicht linear zunimmt. HECHT et al. (1965) stellten fest, daß geringe Coffeinzugaben unter einem Geräuschpegel von 80 Phon noch stimulierend wirkten, während höhere Dosierungen die bedingt reflektorische Tätigkeit der Albinoratte bereits dämpften, was eine durch "überstarke Reize" hervorgerufene Hemmung deutlich machte. Ebenso besitzt Nikotin an den sogenannten nikotinartigen Rezeptoren (vegetative Ganglien, motorische Endplatten) eine hemmende Wirkung, während es in niedriger Dosierung wie Azetylcholin erregend wirkt (SILBERNAGL, 1979).

Die vorliegenden Ergebnisse weisen bei Nikotinzusatz im Trinkwasser einen erhöhten Spiegel an cAMP im Urin nach,

eine weitere Zunahme bei zusätzlicher Beschallung und hierbei eine Steigerung bei vermehrtem Nikotinzusatz. SPOHR et al. (1980) hatten festgestellt, daß Nikotin neben der Erhöhung des Plasmaadrenalinspiegels eine Erhöhung der Konzentration des zyklischen Guanosinmonophosphats im Plasma bewirkt. Nikotin depolarisiert die adrenergen Nervenendigungen und veranlaßt sie zur Freisetzung von Noradrenalin. Dementsprechend wirkt Nikotin unter Umständen auch bei adrenalektomierten Tieren noch lipolytisch (OPITZ u. HORSTMANN, 1981).

Die Plasmakonzentration des zyklischen AMP und des zyklischen GMP werden als Indices der ß-adrenergen und cholinergen Funktionen angesehen. Es wird angenommen, daß die Plasmakonzentrationen die Änderungen im Gewebe widerspiegeln. Somit kann die Bestimmung der Plasmakonzentrationen dieser Nukleotide als klinischer Test für das autonome Nervensystem dienen. Wie sich zeigte, stellt die Plasmakonzentration einen besseren Index dar als die Konzentration im Gewebe (OKADA et al., 1980). Das zyklische AMP ist zwar im Plasma, dort jedoch nur kurzzeitig wirksam. Als Langzeitparameter für Streßwirkungen ist daher die cAMP-Konzentration im Urin vorzuziehen.

Wie bereits erwähnt, bewirken Katecholamine, die im Streß vermehrt freigesetzt werden, und Magnesiummangel beide einen Anstieg an cAMP (GÜNTHER et al., 1973b). Coffein hemmt zwar wie auch Papaverin die Phosphodiesteraseaktivität und vermehrt wie dieses den durch Adrenalin induzierten intrazellulären Anstieg von cAMP, hemmt jedoch signifikant den intrazellulären Abbau von cAMP und vermindert die Freisetzung aus den Zellen ins sie umgebende Medium. Daher wird Coffein als Inhibitor des Transportmechanismus von

cAMP angesehen. Die molekulare Basis ist noch unklar (GORIN u. DICKBUCH, 1980).

Gleichlautende Resultate ergeben sich aus den vorliegenden Untersuchungen. Belastungen wie Lärm, Magnesiummangel und Nikotin bewirken erhöhte Plasmakonzentrationen an cAMP, während sich bei Coffeinzusatz jeweils, auch bei zusätzlicher Lärmbelastung, niedrigere Plasmakonzentrationen ergaben. Diesen Sachverhalt gilt es beim Einsatz von Coffein als Zusatzstressor bei der Beurteilung der Ergebnisse zu beachten.

Anhand der Plasmakonzentrationen an cAMP und noch deutlicher mittels der signifikant unterschiedlichen Gewichte am Versuchsende ließ sich die Hypothese unterstützen, die dem Magnesium eine kardioprotektive Wirkung zuschreibt. Insbesondere zeigte sich, daß der Zusatz von Magnesium im Trinkwasser ausreichend ist, um den Anteil der mit der Nahrung zugeführten marginalen Magnesiummenge an den Auswirkungen der Kombinationsbelastung auszugleichen. Unter marginaler Magnesiumzufuhr mit dem Futter wird im Herzmuskel bei zusätzlichem Angebot von Magnesium mit dem Trinkwasser die durch Lärmbelastung hervorgerufene Abnahme der intrazellulären Magnesiumspeicher kompensiert; im Knochen und im Skelettmuskel werden trotz des durch marginale Magnesiumzufuhr mit dem Futter bedingten Magnesiummangelzustandes weitgehend die Normalwerte beibehalten.

Diese Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung wie diejenigen von ANDERSON et al. (1975), die vermuteten, daß die Magnesiumaufnahme über das Trinkwasser einen kleinen, aber kritischen Zusatz zur marginalen, inadäquaten Magnesiumzufuhr über die Nahrung darstellt.

Diese Frage betreffend liegen zahlreiche - auch widersprüchliche - Ergebnisse verschiedener Autoren vor, die in diesem Rahmen nicht ausführlicher dargelegt werden (GARDNER et al., 1969; NERI et al.; 1974 und in SEELIG, 1980).

Aufschlußreiche Befunde ergaben sich bei den Untersuchungen der Magnesiumgehalte im Serum und in verschiedenen Geweben nach unterschiedlichen Belastungen. Durch Lärm und ähnliche Belastungen werden vermehrt Katecholamine freigesetzt. Durch ß-adrenerge Wirkung wird z.B. an Myokardzellen die Membranpermeabilität erhöht, wodurch der Kalziuminflux verstärkt wird und intrazelluläres Magnesium vermehrt in den extrazellulären Bereich gelangt (SPÄH u. FLECKENSTEIN, 1979). In diesem Sinne war bei den vorliegenden Untersuchungen nach Lärmbelastung ein Anstieg der Magnesiumkonzentration im Serum festzustellen, wohingegen die Konzentration im Myokard sank. Es wäre anzunehmen, daß das Herz Magnesium zurückhalten würde, da ja ein wesentlicher Verlust von Magnesium im Myokard mit dem Leben unvereinbar ist, in Wirklichkeit ist ein Anteil von Magnesium im Herzmuskel jedoch leicht austauschbar. Da das Magnesium im Myokard am empfindlichsten reagiert, könnte es einer der Faktoren sein, die die kardiale Antwort auch auf andere kardiopathogene Stressoren in unserer Umwelt darstellen.

Im Knochen und im Skelettmuskel war nach Belastung mit Lärm keine Veränderung der Magnesiumgehalte nachzuweisen. Die Ursache könnte darin liegen, daß die Austauschbarkeit des Magnesiums im Skelettmuskel viel langsamer als in dem metabolisch aktiveren Gewebe Herz ist, obwohl ansonsten der normale Magne-

siumgehalt im Skelettmuskel ähnlich demjenigen im Herzmuskel ist (LIM et al., 1969b). Als wesentlicher Unterschied zwischen beiden ist zu beachten, daß nur der Herzmuskel über β-Rezeptoren verfügt, über die die Streßreaktionen erfolgen.

Der generelle Magnesiummangel durch verminderte Zufuhr mit der Nahrung kommt im Skelettmuskel jedoch deutlich zum Ausdruck. Daher wurde auch bei Zusatz von Magnesium im Trinkwasser eine eindeutig erhöhte Konzentration bestimmt. Der Anteil des Magnesiums im Knochen beträgt nur 1/40 bis 1/50 von dem des Kalziums. Es wurde daher als wenig beachtenswertes Mineral im Knochen angesehen, sowohl in Hinsicht auf den Metabolismus wie auch als Quelle bei dringendem Magnesiumbedarf. Die Einlagerung von Magnesium im Knochen ist wahrscheinlich abhängig von Wachstum, Nierenfunktion und Magnesiumspeichern im Körper (BRANDT et al., 1958). Bei ungenügender Zufuhr oder großen Verlusten, wo sich das Plasmamagnesium nur in engen Grenzen verändert, wird Magnesium aus den Gewebespeichern mobilisiert. Der Knochen stellt die größte Quelle dar, er enthält zwei Drittel des gesamten Magnesiums im Körper. Bei jungen Tieren (20 - 30 Tage alt) ist das meiste Magnesium im Knochen labil (31 - 46 %), bei älteren (60 - 180 Tage) sind jedoch nur 4 - 5 % austauschbar (BREIBART et al., 1960). Hierauf könnte die in den mit älteren Tieren durchgeführten Untersuchungen fehlende Reaktion bei Lärmbelastung hinsichtlich des Magnesiumbestandes im Knochen zurückzuführen sein.

Insgesamt lassen sich die vorliegenden Ergebnisse in der Richtung deuten, daß es unter Beschallung zu einer Freisetzung des intrazellulären Magnesiums

kommt, wobei zunächst vor allem der labile Magnesiumbestand im Herzmuskel reduziert wird. Unter marginaler Magnesiumzufuhr mit dem Futter wird im Herzmuskel bei zusätzlichem Angebot von Magnesium mit dem Trinkwasser die durch Lärmbelastung hervorgerufene Abnahme des Bestandes kompensiert. Im Knochen und im Skelettmuskel, wo die Austauschbarkeit an Magnesium langsamer als im Herzmuskel ist, erfolgt eine weitgehende Aufhebung des durch die marginale Magnesiumzufuhr mit dem Futter bedingten Magnesiummangels.

Im ganzen gesehen scheint im Serum und Herzmuskel insbesondere die Belastung durch Lärm deutlich zu werden, während im Knochen und Skelettmuskel eine chronische Mangelversorgung mit Magnesium angezeigt wird. Diese kann jedoch, es sei noch einmal hervorgehoben, durch zusätzliches im Trinkwasser angebotenes Magnesium deutlich in Richtung normaler Magnesiumkonzentrationen verringert, wenn nicht sogar aufgehoben werden.

Bei magnesiumarm ernährten Hunden war ein gleicher Abfall der Magnesiumkonzentration im Serum zu verzeichnen wie bei magnesiumarm ernährten Ratten. Die Zunahme des Kalzium- und Kollagengehaltes im Herzen der magnesiumarm ernährten Hunde war gleich stark wie in den Herzen magnesiumarm ernährter Ratten (GÜNTHER et al., 1978). Veränderungen durch Magnesiummangel konnten an allen Teilen des Herzens festgestellt werden. Besonders ausgeprägt waren sie im linken Papillarmuskel. Die gleichen Anteile des Herzmuskels waren bei Schädigungen durch andere Agentien betroffen (RAUTE-KREINSEN et al., 1977). Die Zunahme an Bindegewebe wurde durch biochemische Bestimmungen sicher nachgewiesen und mit-

tels elektronenmikroskopischer Untersuchungen bestätigt und lokalisiert.

Die Korrelation zwischen Zunahme an Kalzium und Kollagengehalt in den verschiedenen Anteilen des Herzens stimmt mit der Hypothese einer Stimulation der Fibrozyten infolge eines Anstieges der Konzentrationen von cAMP und/oder Kalzium im Zytosol überein. Es muß jedoch betont werden, daß ein Anstieg der totalen Kalziumkonzentration nicht der Beweis für eine erhöhte Kalziumkonzentration im Zytosol ist, da nur 1/1000 (10^{-7} mol/l) des totalen Kalziumgehaltes im Gewebe (1 - 2 mmol/kg Trockengewicht) in Form von metabolisch aktiven Kalziumionen im Zytosol vorliegt. Der Rest ist im sarkoplasmatischen Retikulum und in den Mitochondrien gespeichert.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen die Lokalisation des deutlich erhöhten Kalziumgehaltes auf. Es konnten keine extrazellulären Ca^{++}-Ablagerungen nachgewiesen werden, so daß ein Anstieg des intrazellulären Ca^{++}-Gehaltes angenommen werden kann. So wurde intrazellulär in der Tat eine Zunahme der Dichte des L-Systems beobachtet, die als Ca^{++}-Ablagerungen angesehen werden können. Somit kann gefolgert werden, daß der Ca^{++}-Gehalt im Magnesiummangel erhöht ist, gefolgt von einer vermehrten Aufnahme von Kalzium ins sarkoplasmatische Retikulum.

Die unter Magnesiummangel am Herzmuskel erhobenen morphologischen Befunde sind widersprüchlich. So wurden zelluläre Infiltrationen und Nekrosen mit Kalzifikationen (HEGGTVEIT et al., 1964; LOWENHAUPT et al., 1950), aber auch das Fehlen von Nekrosen bei Versuchen mit Ratten beschrieben (KO et al., 1962). Ebenso wurden bei

Hunden Nekrosen und Kalzifikationen (VITALE et al., 1961) wie auch - bis auf Änderungen an den Gefäßen im Myokard (WENER et al,, 1964) - nur geringe Schädigungen des Herzmuskels festgestellt (WENER et al., 1964; BUNCE et al., 1962).

Auch wenn man das Alter der Tiere, die Dauer der Versuche und die Zusammensetzung der magnesiumarmen Diät berücksichtigt, lassen sich diese Untersuchungsergebnisse nicht erklären. Eine wechselnde Belastung durch Streß während des Versuches, die die Auswirkungen des Magnesiummangels verstärkt (GÜNTHER et al., 1978), könnte diese Differenzen verursacht haben.

Weder bei Versuchen mit Ratten (GÜNTHER et al., 1978) noch bei den vorliegenden mit Hunden konnten unter den beschriebenen Versuchsbedingungen irgendwelche Nekrosen beobachtet werden. Da ja eine Zunahme des Bindegewebes in parenchymatösen Organen oder im Muskelgewebe oft durch Zellnekrosen veranlaßt ist und da eine Schwellung der Mitochondrien eine Läsion der Zellen anzeigt, sind die Ergebnisse besonders kritisch zu interpretieren. Daß keine Nekrosen gefunden wurden, könnte durch die Untersuchungsmethode bedingt sein, daß beispielsweise die Größe der Schnitte zu gering war, als daß Nekrosen hätten entdeckt werden können. Es wurden jedoch Schnitte aus verschiedensten Anteilen des Herzens untersucht. Weiterhin könnte die Ursache darin liegen, daß Nekrosen nur in den Anfangsstadien des Versuches auftreten. Jedoch auch in kurzdauernden Experimenten (MERKER u. GÜNTHER, 1970) wurden keine Zellnekrosen gefunden, und ebenso traten bei kurz- und langdauernden Versuchen keinerlei Folgen der Zellzerstörung wie Zellfragmente und Phagozytosezellen auf, die für den "Abtransport" der Zellfragmente zuständig sind.

In Übereinstimmung hiermit wurde keine Zerstörung der Muskelzelleinheit, der typischen histologischen Struktur des Gewebes, gesehen.

Die an Hunden erhobenen Befunde bestätigen und erweitern die an Ratten erzielten Ergebnisse. Sie zeigen weiterhin, daß die durch chronischen Magnesiummangel hervorgerufenen Veränderungen am Herzen nicht artspezifisch sind.

Zusammengefaßt lassen die Ergebnisse deutlich werden, daß verschiedene Arten von Streß in Kombination mit Magnesiummangel eine unterschiedlich ausgeprägte biologische Voralterung (durch Vergleich mit der altersbedingten Hydroxyprolinzunahme lassen sich die Hydroxyprolinzunahmen unter verschiedenen Stressoren in dieser Form deuten) zur Folge haben. Es kann auch ein Stressor - wie z.B. die physiologische Belastung einer Schwangerschaft - über einen erhöhten Magnesiumbedarf einen Magnesiummangelzustand herbeiführen, der selbst wiederum eine Verstärkung der Belastung bewirken kann.

E. Zusammenfassung

Streß durch Lärmbelastung führt in Kombination mit suboptimaler Magnesiumzufuhr im Rattenherzen zu einer mit steigendem Lärmpegel zunehmenden Vermehrung von Hydroxyprolin. Eine Aussage über einen vermehrten Hydroxyprolingehalt als Maß für den Kollagengehalt wurde durch zwei Untersuchungen erhalten, die eine Hydroxyprolinzunahme bei zunehmendem Lebensalter der Ratte mit linearer Abhängigkeit sowie unter dem physiologischen Streß einer Schwangerschaft mit zusätzlich suboptimaler Zufuhr von Magnesium in Abhängigkeit von der Anzahl der lebenden Feten nachwiesen.

Ein auf das Zweifache angestiegenes Ausmaß der lärmbedingten Veränderungen war bei den beiden gemessenen Parametern - Hydroxyprolinzunahme in der Herzsubstanz und relative Gewichtsveränderung - jeweils bei der gleichen Zunahme des Lärmpegels um 17 dB(R) festzustellen.

Eine unterschiedliche Streßwirkung ließ sich weiterhin bei verschiedenen Pegelanstiegsgeschwindigkeiten der belastenden Schallimpulse nachweisen. Von der Beschallung mit Rechteckimpulsen geht eine größere Streßwirkung aus als von einer Beschallung mit Lärm in Rampenform.

Coffein und Nikotin bewirken eine Verstärkung der durch andere Belastungen - hier die Kombinationsbelastung durch Lärmstreß und suboptimale Magnesiumzufuhr - hervorgerufenen Auswirkungen auf den Organismus.

Hinsichtlich der Frage der kardioprotektiven Wirkung von Magnesium ließ sich die Hypothese unterstützen,

daß der Magnesiumzusatz im Trinkwasser von 50 ppm - was dem Magnesiumgehalt harter Wässer entspricht - ausreichend ist, um den Einfluß der marginalen Magnesiumaufnahme an der Kombinationsbelastung mit Streß weitgehend auszugleichen.

Untersuchungen über die durch Streß hervorgerufenen Veränderungen in verschiedenen Geweben ergaben, daß im Herzmuskel unter marginaler Magnesiumzufuhr mit dem Futter bei zusätzlichem Angebot von Magnesium mit dem Trinkwasser die durch Lärmbelastung hervorgerufene Abnahme der intrazellulären Magnesiumspeicher kompensiert wird; im Knochen und im Skelettmuskel erfolgt sogar eine weitgehende Aufhebung des durch marginale Magnesiumzufuhr mit dem Futter bedingten Magnesiummangelzustandes.

Als weitere Streßwirkung war im Serum nach Beschallung ein Anstieg der Magnesiumkonzentration zu verzeichnen. Außerdem ergaben sich bei unterschiedlichen Techniken der Blutgewinnung wesentlich verschiedene Werte, die wahrscheinlich durch unterschiedlich starken Streß bei der Entnahme bedingt sind.

Die zur weiteren Lokalisierung der Streßwirkungen am Herzen magnesiumarm ernährter Hunde erhobenen Befunde ergaben eine gleichsinnige Zunahme im Kalzium- und Kollagengehalt. Die auffälligsten Veränderungen wurden im linken Papillarmuskel gefunden.

Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Herzen wurde beobachtet, daß der Zwischenraum im Interstitium, das transversale tubuläre System und in einigen Zellen der Zwischenraum zwischen den Myofibrillen erweitert waren. Die Mitochondrien waren geschwollen, und

ein kontrastreicher Niederschlag, wahrscheinlich Kalziumphosphat, wurde in vielen Vesikeln des longitudinalen Systems des sarkoplasmatischen Retikulums gefunden. Viele isolierte Kollagenfasern und -fibrillen ohne irgendeine Zellnekrose wurden im Zwischenraum zwischen benachbarten Muskelzellen und in der Nähe der Kapillaren gesehen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

AIKAWA, J.K.: "The relationship of magnesium to disease in domestic animals and in humans" - Charles C. Thomas (publisher); Springfield, Illinois, USA, S. 51 - 60 (1971).

ANDERSON, T.W.: "The changing pattern of ischemic heart disease" - Can. Med. Assoc. J. 108, 1500 (1973).

ANDERSON, T.W.; NERI, L.C.; SCHREIBER, G.B.; TALBOT, F.D.F., ZDROJEWSKI, A.: "Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium" - Can. Med. Assoc. J. 113, 199 - 203 (1975).

ANDERSON, T.W.; LeRICHE, W.H., HEWITT, D.; NERI, L.C.: "Magnesium, water hardness and heart disease" - in: SEELIG, M.: "Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease" , New York - London (1980).

ANDRIEUX-DOMONT, C.; LE VAN HUNG: "Effects of magnesium deficiency on reproduction in the white rat" - Br. J. Nutr. 29, 203 (1973).

BALAZS, M.: "Die Bedeutung zusätzlicher Magnesiumgaben auf die Häufigkeit von Spontanaborten und Fehlgeburten", Autoreferate 4. Hohenheimer Magnesium-Symposium, Hohenheim (1980).

BERGMANN, W.: "Der Bindegewebsgehalt im Herzmuskel des Menschen bei akutem und chronischem Myocardinfarkt" - Arch. Kreisl. - Forsch. 56, 106 (1968).

BRANDT, J.C.; GLASER, W.; JONES, A.: "Soft tissue distribution and plasma disappearence of intravenously administered isotopic magnesium with observations on uptake in bone" - Metabolism 7, 355 - 363 (1958).

BREIBART, S.; LEE, J.S., McCOORD, A.; FORBES, G.B.: "Relation of age to radiomagnesium exchange in bone" - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105, 361 - 363 (1960).

BROADUS, A.E.; KAMINSKY, N.I.; HARDMAN, J.G.; SUTHERLAND, E.W.;LIDDLE, G.W.: "Kinetic parameters and renal clearances of plasma adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in man" - J. Clin. Invest. 49, 2222- 2236 (1970).

BUCKLEY, J.P.; SMOOKLER, H.H.: "Cardiovascular and biochemical effects of chronic intermittent neurogenic stimulation" - aus: WELCH, B.L. and WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise" - Plenum Press, New York - London (1970).

BUNCE, G.E.; JENKINS, K.J.; PHILLIPS, P.H.: "The mineral requirements of the dog. III. The magnesium requirement" - J. Nutr. 76, 17 - 22 (1962).

CARLSSON, A.; HILLARP, N.A.; WALDECK, B.: "Analysis of the Mg^{++}-ATP dependent storage mechanism in the amine granules of the adrenal medula" - Acta Physiol. Scand. 59, Suppl. 215, 1 - 38 (1963).

CASPARI, P.G.; GIBSON, K.; HARRIS, P. - in: "The biochemistry and pharmacology of myocardial hypertrophie, hypoxia and infarction" (HARRIS, P.; BING, R.J.; FLECKENSTEIN, A. eds.), Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, S. 99 - 104 (1976).

CHADDA, K.D.; LICHSTEIN, E.; GUPTA, P.: "Hypomagnesemia and refractory cardiac arrhythmia: role of magnesium therapy" - Am. Heart Assoc. Annual Mtg. (1977).

CLASSEN, H.-G.: "Stress and Magnesium" - ARTERY 9 (3), 182 - 189 (1981).

COMBERG, H.-U.: "Herzinfarkt bei jüngeren Patienten" - Deutsches Ärzteblatt 39, 1811 (1981).

CRAWFORD, T.; CRAWFORD, M.D.: "Prevalence and pathological changes of ischemic heart disease in a hard-water and in a soft-water area" - Lancet 1, 229 - 323 (1967).

DUMONT, M.; GAJA, R.; LANSAC, J.: "Tétanie et spasmophilie de la femme enceinte. Etude particulfère de la carence en magnésium" - Lyon Méd. 223, 239 - 244 (1970).

GARDNER, M.J.; CRAWFORD, M.D.; MORRIS, J.N.: "Patterns of mortality in middle and early old age in the county boroughs of England and Wales" - Brit. J. prev. soc. Med. 23, 133 - 140 (1969).

GEBER, W.F.: "Inhibition of fetal osteogenesis by maternal noise stress" - Federation Proceedings 32, 2101 - 2104 (1973).

GEBER, W.F.; ANDERSON, T.A.; VAN DYNE, B.: "Physiologic responses of the albino rat to chronic noise stress" - Archives of Environmental Health 12, 751 - 754 (1966).

GEBER, W.F.; ANDERSON, T.A.: "Abnormal fetal growth in the albino rat and rabbit induced by maternal stress" - Biol. Neonat. 11, 209 - 215 (1967).

GHANI, M.F.; RABAH, M.: "Effect of magnesium chloride on electrical stability of the heart" - Am. Heart J. 94, 600 - 602 (1977).

GOLDSMITH, N.F.: "The contribution of hard water to the calcium and magnesium intakes of adults. (Relation of drinking water minerals to cardiovascular disease.)" (1969) - in: SEELIG, M.: "Magnesium deficiency in the pathogensis of disease", New York - London (1980).

GORIN, E.; DICKBUCH, S.: "Release of cyclic AMP from chicken erythrocytes" - Horm. Metab. Res. 12, 120 - 124 (1980).

GRAFF, Ch.; BOCKMÜHL, F.; TIETZE, V.: "Lärmbelastung und arterielle (essentielle) Hypertoniekrankheit beim Menschen" - in: NITSCHKOFF, S.; KRIWIZKAJA, G.: "Lärmbelastung, akustischer Reiz und neurovegetative Störungen" - E. Leipzig, S. 112 (1965).

GÜNTHER, T.; SCHMALBECK, J.; DORN, F.; MERKER, H.J.: "Struktur und Funktion des braunen Fettgewebes der Ratte im Mg-Mangel" - Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10, 425 - 429 (1972).

GÜNTHER, T.: "Die Rolle des Magnesiums im Zellstoffwechsel" - aus: HENNEBERG, U.; REINHARDT, H.W.; ECKHART, J.: "Elektrolyte und Spurenelemente in in der Intensivmedizin", Kolloquium am 11. November 1972 im Klinikum Steglitz der FU Berlin, S. 11, Berlin - New York (1974).

GÜNTHER, T.; ISING, H.: "Katecholaminausscheidung sowie Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherzen bei chronischem Magnesiummangel und Streß" - Krankenhausarzt 51, 379 - 381 (1978).

GÜNTHER, T.; DORN, F.; MERKER, H.J.: "Embryo-toxic effects produced by magnesium deficiency in rats" - Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11, 87 - 92 (1973).

GÜNTHER, T.; SCHMALBECK, J.; MERKER, H.J.: "Gehalt des braunen Fettgewebes der Ratte an Noradrenalin und zyklischem AMP im Magnesiummangel" - Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11, 233 - 236 (1973b).

GÜNTHER, T.; ISING, H.; MERKER, H.J.: "Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherzen bei chronischem Magnesiummangel und Stress" - J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 293 - 297 (1978).

GÜNTHER, T.; MERKER, H.J.; NAWROTH, H.; ISING, H.; LUNKENHEIMER, P.P.; SCHARSICH, M.: "Magnesium, Calcium and collagen content in various parts of the dog heart under chronic Magnesium deficiency" - Magnesium-Bulletin 1, 59 - 64 (1981).

HANKIN, J.H.; MARGEN, S.; GOLDSMITH, N.F.: "Contribution of hard water to calcium and magnesium intakes of adults" - J. Am. Dietet. Assoc. 56, 212 - 224 (1970).

HAUSS, W.; SCHMITT, G.; MÜLLER, U.: "Über die Entstehung der Bindegewebsproliferation im Myokard nach Einwirkung verschiedener pathogener Reize" - Verh. dtsch. Ges. Med. 77, 1256 (1971).

HEATON, F.W.: "The physiological relation between magnesium and the skeleton" - aus: DURLACH, J. (editor): "First international symposium on magnesium deficit in human pathology", Vittel (1971).

HECHT, F.M.: "Studie über quantitative Altersveränderungen am Hisschen Bündel des Menschen" - Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 386, 343 - 356 (1980).

HECHT, K.; TREPTOW, K.; HECHT, T.: "Der Einfluß von verschiedenen Geräuschpegeln auf den Effekt zentralangreifender Pharmaka" - in: NITSCHKOFF, S.; KRIWIZKAJA, G.: "Lärmbelastung, akustischer Reiz und neurovegetative Störungen" - E. Leipzig, S. 85 - 103 (1965).

HEGGTVEIT, H.A.; HERMAN, L.; MISHRA, R.K.: "Cardiac necrosis and calcification in experimental magnesium deficiency. A light and electron microscopic study" - Am. J. Pathol. 45, 757 - 782 (1964).

HEILMEYER, L.; HOLTMEIER, H.J.: "Herzinfarkt und Schock" - Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 110 - 142 (1969).

HEROUX, O.; PETER, D.; HEGGTVEIT, A.: "Long-term effect of suboptimal dietary magnesium on magnesium and calcium contents of organs, on cold tolerance and on lifespan, and its pathological consequences in rats" - J. Nutr. 107, 1640 - 1652 (1977).

HOLTMEIER, H.J.: "Das primäre und das sekundäre Magnesiummangelsyndrom" - Ernährungswissenschaften, S. 111, Stuttgart (1968).

HOLTMEIER, H.J.: Taschenbuch der Pathophysiologie 1, G. Fischer Verlag, Stuttgart (1974).

HOLTMEIER, H.J. "Magnesiummangelzustände" - aus: Heilbad und Kurort, Heft 10-11 (1976).

HOLTMEIER, H.J.; RIECHERT, P. - in: Aktuelle Gastroenterologie, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968).

HOOBLER, S.W.; KRUSE, H.D.; McCOLLUM, E.V.: "Studies on magnesium deficiency in animals: effects of magnesium deprivation on total and ultrafiltrable magnesium of serum" - Am. J. Hyg. 25, 86 - 106 (1937).

HURLEY, L.S.: "Magnesium deficiency in pregnancy and its effects on the offspring" - aus: DURLACH, J. (editor): "First international symposium on magnesium deficit in human pathology", Vittel (1971).

HURLEY, L.S.; COSENS, G.; THERIAULT, L.L.: "Teratogenic effects of magnesium deficiency in rats" - J. Nutr. 106, 1254 - 1260 (1976).

ISING, H.: "Kombinationsbelastung und Gesundheitsrisiko", Forum Städte Hygiene, 28, 13 - 16 (1977).

ISING, H.; GÜNTHER, T.; MERKER, H.J.; HAACKE, M.; PARCEL, J.: "Bindegewebsvermehrung in Rattenherzen bei Lärmbelastung und Magnesiummangel" - Zbl. Bakt. Hyg. 1 Abt. Orig. B 162, 550 - 557 (1976).

ISING, H.; GÜNTHER, T.; HANDROCK, M.; MICHALAK, R. et al.: "Magnesium und Lärmwirkungen" - Inst. für Wasser-., Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes Berlin (1981).

ISING, H.; NAWROTH, H.; GÜNTHER, T.: "Beschleunigtes Altern von Ratten bei Mg-Mangel und Lärmstreß" - Magnesium - Bulletin 2, 142 (1981).

ITO, A.; YAMAGIWA, H.; SASAKI, R.: "Effects of aging on hydroxyproline in human heart muscle" - J. Am. Geriatrics Society, 28, 398 - 404 (1980).

JANSEN, G.: "Zur Entstehung vegetativer Funktionsstörungen durch Lärmwirkung" - Arch. Gewebepath. 17, 238 (1959).

KELLY, J.B.; MASTERTON, R.B.: "Auditory sensitivity of the albino rat" - J. Acoust. Soc. Am. 60, Suppl. 1, KK 13 (1976).

KELLY, J.B.; MASTERTON, R.B.: "Auditory sensitivity of the albino rat" - J. Comp. physiol. psychol. (1977).

KO, K.W.; FELLERS, F.X.; CRAIG, J.M.: "Observations on magnesium deficiency in the rat" - Lab. Invest. 11, 294 - 305 (1962).

KRUSE, H.D.; ORENT, E.R.; McCOLLUM, E.V.: "Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium depreviation" - J. Biol. Chem., 96, 519 (1932).

KUSCHINSKY, G.; LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart (1972).

LEVI, L.: "Streß: Nebenniere und Schilddrüse" - Therapiewoche, 26, 22 - 30 (1976).

LILJENQUIST, J.E.; BOMBOY, J.D.; LEWIS, S.B.; SINCLAIR-SMITH, B.C.; FELTS, P.W.; LACY, W.W.; CROFFORD, O.B.; LIDDLE, G.W.: "Effect of glucagon on net splanchnic cyclic AMP production in normal and diabetic men" - J. Clin. Invest. 53, 198 - 204 (1974).

LIM, P.; JACOB, E.; DONG, S.; KHOO, O.T.: "Values for tissue magnesium as a guide for detecting magnesium deficiency" - J. Clin. Path. 22, 417 - 421 (1969b).

LOCKETT, M.F.: "Effects of sound on endocrine function and electrolyte excretion" - aus: WELCH, B.L.; WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise"-Plenum Press, New York - London (1970).

LOSSE, H.; ZUMKLEY, H.: "Behandlung von Störungen des Magnesiumstoffwechsels" - Dtsch. med. Wschr. 93, 1285 (1968).

LOSSNITZER, K.: "Hypo- und Hypermagnesiämie aus kardiologischer Sicht" - Klin. Wschr. 49, 1153 - 1163 (1971).

LOWENHAUPT, E.; SKULMAN, M.P.; GREENBERG, D.M.: "Basic histologic lesions of magnesium deficiency in the rat" - Arch. Pathol. 49, 427 - 433 (1950).

MERKER, H.J.; GÜNTHER, T.: "Elektronenmikroskopische Untersuchungen an einigen Rattenorganen im Mg-Mangelzustand" - Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8, 71 - 76 (1970).

MOHR-NAWROTH, F.: "Embryotoxische Wirkung von Magnesiummangel und Lärm bei Rattenfeten" - Diss., Berlin (1983).

MORRIS, E.R.; O'DELL, B.L.: "Effect of magnesium deficiency in guinea pigs on kidney function and plasma ultrafiltrable ions" - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132, 105 - 110 (1969).

NERI, L.C.; HEWITT, D.; SCHREIBER, G.B.: "Can epidemiology elucidate the water story" - Am. J. Epidemiology, 99, 75 - 88 (1974).

NIELSON, S.P.: "Free and protein-bound magnesium in normal human plasma determined by ultracentrifugation and ultrafiltration" - Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23, 219 - 225 (1969).

NITSCHE, W.: "Physiologie und Klinik des Magnesiums" - Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 2, 81 - 92 (1976).

OKADA, F.; HONMA, M.; UI, M.: "Changes in plasma cyclic nucleotides levels during various acute physical stresses" - Horm. Metab. Res. 12, 80 - 83 (1980).

OPITZ, K.; HORSTMANN, M.: "Nicotin - Pharmakologie eines abhängigmachenden Stoffes" - Dtsch. Ärztebl. 40, 1869 - 1873 (1981).

RAUTE-KREINSEN, U.; BERLET, H.; BÜHLER, F.; RIXNER, P.: "Elektronenmikroskopische Befunde am Herzmuskel der Ratte bei experimentell induzierten Elektrolytveränderungen" - Virchows Arch. A., Path. Anat. and Histol. 375, 331 - 344 (1977).

RHOADS, G.G.; BLACKWELDER, W.C.; STEMMERMAN, G.N.; HAYASHI, T.; KAGAN, A.: "Coronary risk factors and autopsy findings in Japanese-American men"- Lab. Invest. 38, 304 - 311 (1978).

ROGERS, M.P. et al.: "Exacerbation of collagen arthritis by noise stress" - J. Rheumatol. 10, 651 - 654 (1983).

ROSECRANS, J.A.; WATZMANN, N.; BUCKLEY, J.P.: "The production of hypertension in male albino rats subjected to experimental stress" - Biochemical Pharmacology 15, 1707 - 1718 (1966).

SACHS, H.G.; COLGAN, J.A.; LAZARUS, M.L. "Ultrastructure of the aging myocardium: A morphometric approach" - Am. J. Anat. 150, 63 - 72 (1977).

SAVOI, L.L.: "Role du magnesium, du potassium, d'antikaliuretiques et d'hypocholesterolemiants dans le developpement de lesions cardiaques chez le rat nouni avec thrombogene et le Na_2HPO_4" - Path. Biol. 20, 19 - 20, 751 - 756 (1972).

SCHAEFER, H.; BLOHMKE, M.: Sozialmedizin - G. Thieme Verlag, Stuttgart (1972).

SCHRÖDER, E.: "Der Lärm-Kranke in der Praxis des Allgemeinmediziners" - Z. Allg. Med. 57, 1543 - 1547 (1981).

SCHROLL, A.; STRUCK, E.; SEBENING, F.; SEBENING, M.: "Magnesium in der perioperativen Phase bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation" - Autoreferate 1. Hohenheimer Mg-Symposium, Hohenheim (1977).

SCHWAB, M.: "Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes" - aus: GROSS, R.; SCHÖLMERICH, P.: Lehrbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Stuttgart - New York (1973).

SEELIG, M.: "Magnesium deficiency in the pathogensis of disease" , New York - London (1980).

SELYE, H.: "The pluricausal cardiopathies" - Ann. NY Acad. Sci. 156, 195 - 206 (1969).

SELYE, H.: "Stress in health and disease" - Butterworths, Boston - London.

SILBERNAGL, S.; DESPOPOULOS, A.: Taschenatlas der Physiologie, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1979).

SMITH, W.O.; HAMMARSTEN, J.F.: "Intracellular magnesium in delirium tremens and uremia" - Am. J. M. Sc. 237, 413 (1959).

SPÄH, F.; FLECKENSTEIN, A.J.: Molecular and cellular cardiology 11, 1109 (1979),

SPOHR, U.; HIERONYMUS, K.; MÜLLER, M.; deVRIES, J.; MÖRL, H.; KREUSSER, W.; COMBERG, U.; AUGUSTIN, J.; SCHÖMIG, A.; WEBER, E.: "Nikotinwirkungen beim Zigarettenrauchen unter gleichzeitiger Gabe von Verapamil" - Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 86 (1980).

STEGEMANN, H.: "Mikrobestimmung von Hydroxyprolin mit Chloramin-T und p-Dimethylaminobenzaldehyd" - Z. Physiol. Chem. 311, 41 - 45 (1958).

STRANGE, R.C.; MJØS, O.D.: "The sources of plasma cyclic AMP: Studies in the rat using isoprenaline, nicotinic acid and glucagon" - European J. Clin. Invest. 5, 147 - 152 (1975).

TOMANEK, R.J.; KARLSSON, U.L.: "Myocardial ultrastructure of young and senescent rats" - J. Ultrastructure Res. 42, 201 - 220 (1973).

TOMANEK, R.J.; TAUNTON, Ch.A.; LISKOP, K.S.: "Relationship between age, chronic exercise, and connective tissue of the heart" - J. Gerontology 27, 33 - 38 (1972).

TRAVIS, D.F.; TRAVIS, A.: "Ultrastructural changes in the left ventricular rat myocardial cells with age" - J. Ultrastructure Res. 39, 124 - 148 (1972).

VITALE, J.J.; HELLERSTEIN, E.E.; NAKAMURA, M.; LOWN, B.: "Effects of magnesium-deficient diets upon puppies" - Circ. Res. 9, 387 - 394 (1961).

WALSER, M.: "Magnesium metabolism" - E. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmacol. 57, 186 - 296 (1967).

WARD, A.A.: "Central nervous system effects" - aus: WELCH, B.L.; WELCH, A.S. (editors): "Physiological effects of noise" - Plenum Press, New York - London (1970).

WENER, J.; PINTAR, K.; SIMON, M.A.; MOTOLA, R.; FRIEDMAN, R.; MAYMAN, A.; SCHUCHER, R.: "The effects of prolonged hypomagnesiemia on the cardiovascular system in young dogs" - Am. Heart J. 67, 221 - 231 (1964).

WHANG, R.; WAGNER, R.; RODGERS, D.: "The effect of intravenous insulin and glucoseon serum Mg and K concentration" - Clin. Res. 14, 390 (1966).

WOODWARD, D.L.; REED, D.J.: "Effect of magnesium deficiency on electrolyte distribution in the rabbit" - Am. J. Physiol. 217, 1477 - 1482 (1969).

ZUMKLEY, H.; LOSSE, H.: "Magnesiummangel bei endokrinen Erkrankungen und bei Nutritionerkrankungen" - 1. Internat. Symposium über den Magnesiummagnel in der menschlichen Pathologie - aus: DURLACH, J. (editor), Vittel (1971).

LEBENSLAUF

7. Juli 1950	Geburt als erster Sohn des Gärtners Franz Nawroth und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Höflich, in Münster/ Westf.
1957 - 1961	Besuch der Grundschule in Münster/ Westf.
1961 - 1969	Besuch des altsprachlichen Gymnasiums in Vlodrop/Niederlande
Okt. 1969 - März 1970	Studium der Theologie und Philosophie an der Westf.-Wilhelms-Universität in Münster/Westf.
April 1970 - März 1972	Ableistung der Dienstzeit bei der Bundeswehr
April 1972 - März 1975	Studium der Humanmedizin an der Westf.-Wilhelms-Universität in Münster/Westf.
April 1975 - März 1978	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
Juli 1978	Approbation als Arzt
7. Sept. 1978 - 31. Okt. 1979	Tätigkeit als Assistenzarzt im DRK-Krankenhaus für Diabetes Erwin-Gohrbandt Berlin
Nov. 1979 - Nov. 1980	Hausmann und Arbeit an der Dissertation
28. Jan. 1980 - 30. Mai 1980	Mitarbeit bei einem Forschungsprojekt im Institut für Soziale Medizin in Berlin ("Ökologische Bedingungen der Gesundheitserhaltung älterer Menschen in einer Großstadt")
1. Dez. 1980 - 31. März 1981	Assistenzarzt der Anästhesieabteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Berlin
Seit 1. April 1981	Assistenzarzt der Inneren Abteilung (überwiegend interdisziplinäre Intensivabteilung) des Elisabeth-Krankenhauses in Berlin

Herrn Professor Dr. Th. Günther danke ich sehr für alle Anregungen und die Möglichkeit, diese Arbeit mit seiner Beratung fertigzustellen.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. H.J. Merker und seinen Mitarbeitern für die Anleitung und Hilfe bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Hundeherzen und der Anfertigung der Fotographien.

Bei den Mitarbeitern im Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, insbesondere Frau M. Haacke, bedanke ich mich für alle praktischen Hilfen beim experimentellen Teil der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Ising bedanken für die zahllosen Anregungen und Hilfen bei der Durchführung dieser Arbeit und für seine ständige Bereitschaft, jederzeit für Diskussionen zur Verfügung zu stehen.